



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

Deliberazione del Commissario Straordinario N. 64 del 17/01/2020

PROPONENTE: UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

OGGETTO: Procedura negoziata per l'affidamento ex art. 63 comma 2, lett. c del D.Lgs. n.50-2016 e smi. per la fornitura dei farmaci VIDAZA e VENCLYXTO e presa d'atto dell'accesso al Fondo AIFA 5% con spesa a rimborso



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

Oggetto: Procedura negoziata per l'affidamento ex art. 63 comma 2, lett. c del D.Lgs. n.50-2016 e smi. per la fornitura dei farmaci VIDAZA e VENCLYXTO e presa d'atto dell'accesso al Fondo AIFA 5% con spesa a rimborso.

Direttore UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue, si rappresenta che ricorrono i presupposti finalizzati all'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i.

PREMESSO

- che il Direttore della Farmacia Ospedaliera, Dott.ssa Anna Dello Stritto, ha trasmesso (Prot. gen. n.131 del 03/01/2020 - allegato n.1) alla U.O.C. Provveditorato - Economato la documentazione concernente la *"...richiesta di accesso al fondo AIFA 5%...."* per la fornitura dei farmaci sottoindicati, da destinare alla U.O.C. di Oncoematologia e ciò per consentire il trattamento di un singolo paziente, *"...affetto da Leucemia Mieloide Acuta..."*:

a) n. 6 confezioni di VENCLYXTO (Conf. x 112 cp) per un costo della singola confezione pari ad € 4.683,28;

b) n. 84 fiale di VIDAZA 100 mg per il costo unitario di € 319,48 ;

- che detta Farmacia, con la medesima nota, ha anche comunicato che i farmaci in questione *"...sono stati aggiudicati in So.re.sa...."* ;

- che questa UOC, al fine di assicurare la regolarità dell'istruttoria, ha consultato la piattaforma So.re.sa., riscontrando quanto segue:

a) il farmaco VENCLYXTO è incluso nel VI Appalto Specifico per la fornitura biennale di farmaci ed emoderivati, aggiudicato (Lotto n. 114) alla Ditta ABBVIE Srl. con determina So.re.sa. n.12 del 25/01/2018;

b) il farmaco VIDAZA è presente nel I Appalto Specifico per analoga fornitura, aggiudicato con determina So.re.sa. n.32 del 22/02/2017 alla Ditta CELGENE Srl. (Lotto n. 801) per un quadriennio;

- che susseguentemente il Direttore della succitata Farmacia (nota Prot. gen. n. 732 del 10/01/2020 - allegato n.2) ha fornito alla scrivente le seguenti ed ulteriori precisazioni:

a) le quantità dei farmaci in questione, *"...inserite in determina So.re.sa."* concernono *"...una patologia diversa rispetto a quella richiesta dall'UOC di Oncoematologia"*;

b) l'AIFA - relativamente al trattamento farmacologico di cui trattasi - ha autorizzato l'accesso al fondo 5%, con previsione del rimborso della spesa sostenuta;

RILEVATO

- che in data 10/01/2020 sono state interpellate le succitate Ditte, richiedendo loro di presentare con la massima urgenza, offerta per la fornitura di interesse, come di seguito specificato:

Delibera del Commissario Straordinario



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO” DI CASERTA

DITTA	RICHIESTA	PRODOTTO	QUANTITA'
ABBVIE Srl	Prot. gen. n.707/2010 (allegato n. 3)	VENCLYXTO cp (Conf. x 112 cp)	n.6 conf.
CELGENE Srl	Prot. gen. n. 704/2020 - (allegato n. 4)	VIDAZA 100 mg	n.84 fiale

- che con le medesime richieste sono state altresì comunicate alle Società interpellate le condizioni delle forniture di pertinenza, ivi riportate e qui espressamente richiamate e trascritte;

- che in data 13/01/2020, la Ditta ABBVIE Srl. ha fatto pervenire la propria offerta (allegato n.5) unitamente alla documentazione tecnica di pertinenza, rimessa al Direttore della Farmacia Ospedaliera per la preventiva verifica di conformità (mail del 15/01/2020 – allegato n.5 bis) ;

- che la Ditta CELGENE Srl, all'uopo sollecitato (mail del 15/01/2020 – allegato n.6), ha trasmesso l'offerta richiestale per il farmaco VIDAZA, tempestivamente inoltrata alla UOC Farmacia Ospedaliera per la prescritta verifica di conformità (mail del 16/01/2020 - allegato n.7);

- che la UOC Farmacia, in persona della Dott.ssa Teresa Marzano, ha visionato le offerte pervenute, dichiarando per entrambe il “...prodotto conforme...”, come viene in evidenza dalla consultazione di esse (allegati nn.5 e 7)

- che il prezzo proposto dalla Ditta CELGENE Srl per la fornitura del farmaco VIDAZA coincide con il prezzo presente in So.re.sa., come viene in evidenza dalla consultazione della piattaforma di interesse;

- che il prezzo indicato dalla Ditta ABBVIE Srl., in sede di offerta (allegato n. 6), per la fornitura della singola compressa di VENCLYXTOIN e praticato a quest'Azienda risulta inferiore quello pubblicato sulla piattaforma So.re.sa. e, precisamente, pari ad € 34,28857 oltre Iva;

DATO ATTO che la So.re.sa. Spa. con determine nn.32/2017e 12/2018, a seguito dell'espletamento di due distinte gare centralizzate, tra l'altro ha aggiudicato rispettivamente alle

CELGENE Srl. e ABBVIE Srl le forniture in questione;

- che il Direttore della Farmacia Ospedaliera ha precisato le quantità inserite nelle summenzionate procedure centralizzate concernono “...una patologia diversa rispetto a quella richiesta dall'UOC di Oncoematologia”, involgente il trattamento di una singola paziente;

CONSIDERATO

- che, a seguito della richiesta proposta dal Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% ex lege n. 326/2003 “.....per il trattamento con i medicinali Venetoclax e Azacitidina “; tanto ... per 6 cicli di terapia (mail certificata del 24/12/2019 – acclusa all'allegato n.1) con previsione del rimborso di spesa sostenuta;

Delibera del Commissario Straordinario



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO” DI CASERTA

- che il Direttore della Farmacia Ospedaliera ha segnalato alla UOC Provveditorato detta circostanza (allegati nn.1 e 2), precisando, attesa la motivazione esposta in premessa, qui richiamata e trascritta, la necessità di approvvigionarsi in autonomia;

- che ricorre l'urgenza di approvvigionarsi, stante l'esigenza indifferibile di eseguire il trattamento terapeutico a farsi, come viene in evidenza dalla disamina della nota Prot. gen. n. 131 del 03 u.s. (allegato n.1) ;

RITENUTO, attese le motivazioni espresse in premessa e qui richiamate e trascritte, di procedere come sotto specificato:

- prendere atto che, previa richiesta proposta dal Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% ex lege n. 326/2003, “ ... per 6 mesi di terapia” (mail certificata del 24/12/2019 – acclusa all'allegato n.1) con previsione del rimborso di spesa sostenuta per l'acquisto dei farmaci di cui trattasi;

- procedere all'acquisto ex art. 63 comma 2, lett. c) del D.Lgs. n.50/2016 e smi dei farmaci sottoelencati presso le Ditte specificate a fianco di ciascuno di essi , per l'importo complessivo di € 49.878,24 Iva esclusa al 10%;

DITTA	Descrizione prodotto	Quantità	Costo Iva esclusa	Costo complessivo Iva esclusa
ABBVIE Srl	VENCLYXTO cp (Conf. x 112 cp)	n.6 conf.	€ 3.840,32 – prezzo a conf.	€ 23.041,92
CELGENE Srl	VIDAZA 100 mg	84 fiale	€ 319,48 – costo unitario	€ 26.836,32

- imputare il costo derivante dalla fornitura sopra indicata sul conto n. 5010101010 del bilancio di esercizio di competenza, con la precisazione che l'intera spesa sarà oggetto di rimborso da parte dell'AIFA;

VISTI

l'art. 63, comma 2, lett. c. del D.Lgs. n.50/2016 e smi.;

l'art. 48 della Legge n. 326/2003;

la nota A.I.F.A. del 18/07/2019, recante tra l'altro precisazione sulla titolarità dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco in questione;

ESAMINATI tutti gli atti innanzi richiamati e allegati alla presente;

Delibera del Commissario Straordinario



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO” DI CASERTA

Attestata la legittimità della presente proposta di deliberazione, che è conforme alla vigente normativa in materia;

PROPONE

I - DI PRENDERE ATTO che, previa richiesta proposta dal Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% ex lege n. 326/2003, “ ... per 6 cicli di terapia” (mail certificata del 09/09/2019 - acclusa all'allegato n.1) con previsione del rimborso di spesa sostenuta per l'acquisto dei farmaci VENCLYXTO cp e VIDAZA 100 mg;

II - DI PROCEDERE all'acquisto ex art. 63 comma 2, lett. c) del D.Lgs. n.50/2016 e smi dei farmaci sottoelencati presso le Ditte specificate a fianco di ciascuno di essi, per l'importo complessivo di € 49.878,24 Iva esclusa al 10%;

DITTA	Descrizione prodotto	Quantità	Costo	Costo complessivo Iva esclusa
ABBVIE Srl	VENCLYXTO cp (Conf. x 112 cp)	n.6 conf.	€ 3.840,32 - prezzo a conf.	€ 23.041,92
CELGENE Srl	VIDAZA 100 mg	84 fiale	€ 319,48 - costo unitario	€ 26.836,32

III - DI IMPUTARE il costo derivante dalla fornitura sopra indicata, pari ad € 54.866,064 Iva inclusa al 10% sul conto n. 5010101010 del bilancio di esercizio di competenza, con la precisazione che l'intera spesa sarà oggetto di rimborso da parte dell'AIFA;

IV - DI PREVEDERE nel contratto la clausola di recesso, ex artt. 92 e 100 del D.Lgs. 159/2011 e smi., qualora vengano accertati elementi relativi a tentativo di infiltrazione mafiosa;

V - DI NOMINARE Direttore dell'esecuzione del contratto, derivante dall'acquisizione in parola, la Dott.ssa Anna Dello Stritto, Direttore della Farmacia Ospedaliera;

VI – DI NOTIFICARE il presente provvedimento alle Ditte ABBVIE Srl e CELGENE Srl;

VII - DI TRASMETTERE copia del presente atto, ai sensi di legge, al Collegio Sindacale, alla UOC proponente, oltreché ai Direttori delle UU.OO.CC. Gestione Economico - Finanziaria, Ematologia ad indirizzo Oncologico, Farmacia Ospedaliera per gli adempimenti di rispettiva competenza;

Delibera del Commissario Straordinario

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

IL DIRIGENTE AMMINISTRATIVO

Dott.ssa Teresa Capobianco

IL DIRETTORE UOC

PROVVEDITORATO - ECONOMATO

Dott.ssa Antonietta Costantini

ATTESTAZIONE DI REGISTRAZIONE CONTABILE (per le proposte che determinano un costo per l'AORN)

Il costo derivante dal presente atto:

- è di competenza dell'esercizio 2020, imputabile al conto economico 5010101010 da scomputare dal preventivo di spesa _____/_____ che presenta la necessaria disponibilità;
- è relativo ad acquisizione cespiti di cui alla Fonte di Finanziamento _____

Vista la sujestesa proposta di deliberazione, si esprime parere favorevole

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

avv. Carmine Mariano

nominato con D.G.R.C. n. 393 del 06/08/2019

insediatosi nelle funzioni in data 12/08/2019, giusta deliberazione CS n°1 del 12/08/2019

Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore U.O.C. Provveditorato Economato

Acquisito il parere favorevole del Sub Commissario Amministrativo e del Sub Commissario Sanitario sotto riportati:

Sub Commissario Amministrativo Gaetano Gubitosa _____

Sub Commissario Sanitario Dott.ssa Antonietta Siciliano _____

Delibera del Commissario Straordinario

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO” DI CASERTA

DELIBERA

I - DI PRENDERE ATTO che, previa richiesta proposta dal Direttore della UOC di Ematologia ad indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% ex lege n. 326/2003, “ ... per 6 cicli di terapia” (mail certificata del 09/09/2019 - acclusa all'allegato n.1) con previsione del rimborso di spesa sostenuta per l'acquisto dei farmaci VENCLYXTO cp e VIDAZA 100 mg;

II - DI PROCEDERE Oall'acquisto ex art. 63 comma 2, lett. c) del D.Lgs. n.50/2016 e smi dei farmaci sottoelencati presso le Ditte specificate a fianco di ciascuno di essi, per l'importo complessivo di € 54.866,064 Iva inclusa al 10%;

DITTA	Descrizione prodotto	Quantità	Costo	Costo complessivo Iva esclusa
ABBVIE Srl	VENCLYXTO cp (Conf. x 112 cp)	n.6 conf.	€ 3.840,32 - prezzo a conf.	€ 23.041,92
CELGENE Srl	VIDAZA 100 mg	84 fiale	€ 319,48 - costo unitario	€ 26.836,32

III - DI IMPUTARE il costo derivante dalla fornitura sopra indicata, pari ad € 54.866,064 Iva inclusa al 10% sul conto n. 5010101010 del bilancio di esercizio di competenza, con la precisazione che l'intera spesa sarà oggetto di rimborso da parte dell'AIFA;

IV - DI PREVEDERE nel contratto la clausola di recesso, ex artt. 92 e 100 del D.Lgs. 159/2011 e smi., qualora vengano accertati elementi relativi a tentativo di infiltrazione mafiosa;

V - DI NOMINARE Direttore dell'esecuzione del contratto, derivante dall'acquisizione in parola, la Dott.ssa Anna Dello Stritto, Direttore della Farmacia Ospedaliera;

VI – DI NOTIFICARE il presente provvedimento alle Ditte ABBVIE Srl e CELGENE Srl;

VII - DI TRASMETTERE copia del presente atto, ai sensi di legge, al Collegio Sindacale, alla UOC proponente, oltreché ai Direttori delle UU.OO.CC. Gestione Economico - Finanziaria, Ematologia ad indirizzo Oncologico, Farmacia Ospedaliera per gli adempimenti di rispettiva competenza;

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
AVV. Carmine Mariano

Delibera del Commissario Straordinario



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

Delibera del Commissario Straordinario

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE
(per le proposte che determinano un costo per l'AORN – VEDI ALLEGATO)

Delibera del Commissario Straordinario

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



03/01/2020 10.43-2020000131



Allegato
M. 1

Il Commissario Straordinario

UNITA' OPERATIVA COMPLESSA FARMACIA

Responsabile: Dott.ssa Anna Dello Stritto

UOC FARMACIA
02 gennaio 2020

Al Direttore UOC Provveditorato
Dr.ssa A. Costantini

OGGETTO: Richiesta farmaci Venetoclax e Azacitidina per la
pz M.M. (fondo innovativi 5%)

Premesso che il Direttore dell'UOC Oncoematologia Dr.Frigeri ha ricevuto autorizzazione da parte dell'AIFA al trattamento della paziente M.M. (04/01/61) affetta da LMA con i farmaci in oggetto, accesso fondo 5% (allegata alla presente);

Considerato che i farmaci in oggetto sono aggiudicati in Soresa;

Che la paziente è affetta da Leucemia Mieloide Acuta e necessita di iniziare il trattamento quanto prima;

SI CHIEDE

Di predisporre l'atto amministrativo per consentire l'acquisto, sulla piattaforma SORESA, dei farmaci nelle quantità di seguito elencate, necessari per il completo trattamento:

- Vendclyxto cp (Conf X 112cp) N° 6 conf (costo unitario € 4.683,28)
- Vidaza 100mg fiale N° 84 fiale (costo unitario € 319,48)

+ IVA, per un totale di € 54.936,00 (+IVA)?

Si comunica che questa UOC provvederà ad effettuare il primo ordine per i primi due cicli e, per i restanti cicli previsti, verranno effettuati ordini previa valutazione dei clinici sullo stato di avanzamento delle condizioni cliniche della paziente.

Ringraziando per la collaborazione si inviano cordiali saluti

Il Direttore UOC Farmacia
Dr.ssa Anna Dello Stritto

Commissario Straordinario Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta
Via Palasciano 81100 - Caserta
Tel. 0823/232456-2468-2473-2665

e-mail: it - direzione generale@ospedale.caserta.it direzione generale@ospedalecasertapec.it

09/01/2020
ME

Turse
AW

30/12/2019

Roundcube Webmail :: comunicazione inerente richiesta accesso fondo 5% farmaci venetoclax e azacitidina paz. M.M. (04/01/1961)

Oggetto **comunicazione inerente richiesta accesso fondo 5%
farmaci venetoclax e azacitidina paz. M.M. (04/01/1961)**
Mittente 648.fondo5 <648.fondo5@aifa.gov.it>
Destinatario ferdinando.frigeri@aorncaserta.it
<ferdinando.frigeri@aorncaserta.it>
Cc 648.fondo5 <648.fondo5@aifa.gov.it>
Data 2019-12-24 10:34



Gentile Dott. Frigeri,

In merito alla sua richiesta di accesso al fondo 5% per il trattamento con i medicinali venetoclax e azacitidina per il paziente M.M. (04/01/1961), si comunica che il Segretariato dell'Area Pre-Autorizzazione dell'AIFA, in data 20/12/2019, ha espresso parere favorevole all'accesso al Fondo 5% per 6 cicli di terapia in considerazione della storia clinica e dei dati a supporto. (seguirà determinazione di autorizzazione).

La finalizzazione della determinazione di autorizzazione all'accesso al Fondo 5% potrebbe subire dei ritardi a causa delle numerose richieste pervenute. In ogni caso, essendo autorizzato l'accesso, il farmaco può essere acquistato ed il trattamento può essere iniziato, ove necessario.

Vi preghiamo di comunicare tempestivamente al nostro Ufficio eventuali interruzioni del trattamento al paziente, specificandone il motivo.

Si rimane a disposizione per qualsiasi ulteriore chiarimento.

Cordiali saluti e un caro augurio di Buone Feste



Michele Recano
Area Pre-Autorizzazione
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone, 181 - 00187 Roma - Tel. 06.59784037



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

all 2

Caserta, 10 gennaio 2020

Al Direttore UOC Provveditorato
Dr.ssa A. Costantini

Oggetto: Integrazione per acquisto farmaci
Fondo 5%

Ad integrazione della nota prot. n° 0000131/i del 03 gennaio u.s. si precisa che le quantità dei farmaci richiesti con la suddetta nota, inserite in determina Soresa, sono relative ad una raccolta di fabbisogni per una patologia diversa rispetto a quella richiesta dall'UOC di Oncoematologia per la paziente M.M. nata il 04/01/61 e per la quale l'UOC richiedente ha ricevuto autorizzazione da parte dell'AIFA al trattamento da inserire nel fondo 5%.

Il Direttore UOC Farmacia
Dr.ssa Anna Dello Smitto

13.01.2020

RE

F. Luzzi

U.O.C. FARMACIA

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta
Via Palasciano 81100 - Caserta

Tel. 0823 232174 - 232731- 232105- 232541- 232101- 232198

e-mail: accettazionefarmacia@ospedale.caserta.it

pec: farmacia@ospedalecasertapec.it



all. n. 3

REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

Caserta, 09/01/2020

Spett.le Ditta ABBVIE Srl.

A.O.D. UOC Anni Generali - Ufficio Protocollo Generale
Protocollo: 0000707/U Data: 10/01/2020 10:11
Ufficio: UFFICIO PROTOCOLLO
Classifica:


Pec: _____

**OGGETTO: Fornitura del farmaco "VENCLYXTO" per UOC Oncoematologia –
Richiesta di offerta – URGENTISSIMO**

Si invita Codesta Società a presentare offerta per la fornitura del farmaco "VENCLYXTO" da destinare alla U.O.C. di Oncoematologia di questa A.O.R.N., come di seguito indicata:

Descrizione prodotto	Quantità	Costo singola confezione
VENCLYXTO cp (Conf. x 112 cp)	6 conf.	€ 4.683,28

Di seguito si forniscono le precisazioni concernenti la presente richiesta:

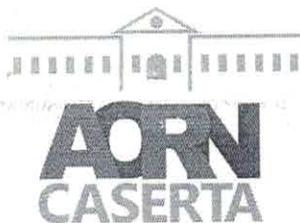
- a) l'offerta dovrà essere formulata agli stessi patti e condizioni, previsti nel VI Appalto Specifico per la fornitura di Farmaci ed Emoderivati, aggiudicato Vi dalla So.re.sa. con Determina n.12/2018 (Lotto n.114), in corso di esecuzione;
- b) il farmaco, nel caso di specie, dovrà essere impiegato per il trattamento di un singolo paziente;
- c) l'A.I.F.A. - previa istruttoria della ns Oncoematologia – ha autorizzato l'accesso al Fondo 5% , legge n.326/2003, con previsione del rimborso della spesa sostenuta;

L'offerta dovrà pervenire con la **massima urgenza** al seguente indirizzo: AORN "S. ANNA E S. SEBASTIANO", Via Palasciano - Caserta - Ufficio Protocollo, Piano Terra Palazzina A, in un plico chiuso sigillato recante all'esterno, oltre alle generalità dell'offerente ed i recapiti, la seguente dicitura: **"OFFERTA PER LA FORNITURA DEL FARMACO VENCLYXTO PER UOC ONCOEMATOLOGIA"**

In particolare, detto plico dovrà includere:

- la scheda tecnica del prodotto offerto;
- una busta chiusa e sigillata contenente l'Offerta Economica, sottoscritta dal legale rappresentante della Società, con indicazione - in cifre ed in lettere - dell'importo complessivo offerto, oltre alle seguenti ulteriori informazioni:
 - a) denominazione commerciale e codice del prodotto offerto;
 - b) percentuale Iva.

Il Responsabile Unico del presente procedimento è la Dott.ssa Antonietta Costantini, Direttore U.O.C. Provveditorato – Economato.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

Controversie

Per la soluzione di controversie eventualmente insorte nel corso dell'esecuzione della fornitura, sarà inizialmente tentata la composizione in via amministrativa. In caso di perdurante disaccordo, la risoluzione del contenzioso sarà affidata al competente Tribunale di Santa Maria Capua Vetere.

Norme comuni

Per quanto non previsto espressamente dalla presente, si rinvia alla disciplina comunitaria e nazionale vigente in materia di contratti pubblici.

Il Direttore U.O.C. Provveditorato - Economato
Dott.ssa Antonietta Costantini

provveditorato@ospedalecasertapec.it

Da: Posta Certificata Legalmail <posta-certificata@legalmail.it>
Inviato: venerdì 10 gennaio 2020 12:58
A: provveditorato@ospedalecasertapec.it
Oggetto: CONSEGNA: richiesta offerta farmaco VENCLYXTO
Allegati: postacert.eml (362 KB); daticert.xml
Firmato da: posta-certificata@legalmail.it

Ricevuta di avvenuta consegna

Il giorno 10/01/2020 alle ore 12:58:02 (+0100) il messaggio "richiesta offerta farmaco VENCLYXTO" proveniente da "provveditorato@ospedalecasertapec.it" ed indirizzato a "ufficiogare@pec.it.abbvie.com" è stato consegnato nella casella di destinazione.

Questa ricevuta, per Sua garanzia, è firmata digitalmente e la preghiamo di conservarla come attestato della consegna del messaggio alla casella destinataria.

Identificativo messaggio: opec292.20200110125758.02773 613.1.66@pec.aruba.it

Delivery receipt

The message "richiesta offerta farmaco VENCLYXTO" sent by "provveditorato@ospedalecasertapec.it", on 10/01/2020 at 12:58:02 (+0100) and addressed to "ufficiogare@pec.it.abbvie.com", was delivered by the certified email system.

As a guarantee to you, this receipt is digitally signed. Please keep it as certificate of delivery to the specified mailbox.

Message ID: opec292.20200110125758.02773.613.1.66@pec.aruba.it

provveditorato@ospedalecasertapec.it

Da: posta-certificata@pec.aruba.it
Inviato: venerdì 10 gennaio 2020 12:58
A: provveditorato@ospedalecasertapec.it
Oggetto: ACCETTAZIONE: richiesta offerta farmaco VENCLYXTO
Allegati: daticert.xml
Firmato da: posta-certificata@pec.aruba.it

Ricevuta di accettazione

Il giorno 10/01/2020 alle ore 12:57:58 (+0100) il messaggio
"richiesta offerta farmaco VENCLYXTO" proveniente da "provveditorato@ospedalecasertapec.it"
ed indirizzato a:
ufficiogare@pec.it.abbvie.com ("posta certificata")

Il messaggio è stato accettato dal sistema ed inoltrato.
Identificativo messaggio: opec292.20200110125758.02773.613.1.66@pec.aruba.it



all. m. 4

REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

Caserta, 09/01/2020

A.O.C. UOC Onco Generali - Ufficio Protocollo Generale
Protocollo: 0000704/U Data: 10/01/2020 10:08
Ufficio: UFFICIO PROTOCOLLO
Classifica:



Spett.le Ditta CELGENE Srl.

Pec: _____

OGGETTO: Fornitura del farmaco VIDAZA per UOC Oncoematologia – Richiesta di offerta – URGENTISSIMO

Si invita Codesta Società a presentare offerta per la fornitura del farmaco "VIDAZA" da destinare alla U.O.C. di Oncoematologia di questa A.O.R.N., come di seguito indicata:

Descrizione prodotto	Quantità	Costo unitario
VIDAZA 100 MG FIALE	84 fiale	€ 319,48

Di seguito si forniscono le precisazioni concernenti la presente richiesta:

- a) l'offerta dovrà essere formulata agli stessi patti e condizioni, previsti nel I Appalto Specifico per la fornitura di Farmaci ed Emoderivati, aggiudicatoVi dalla So.re.sa. con Determina n.32/2017 (Lotto n.801), in corso di esecuzione;
- b) il farmaco, nel caso di specie, dovrà essere impiegato per il trattamento di un singolo paziente;
- c) l'A.I.F.A. - previa istruttoria della ns Oncoematologia – ha autorizzato l'accesso al Fondo 5% , legge n.326/2003, con previsione del rimborso della spesa sostenuta;

L'offerta dovrà pervenire con la **massima urgenza** al seguente indirizzo: AORN "S. ANNA E S. SEBASTIANO", Via Palasciano - Caserta - Ufficio Protocollo, Piano Terra Palazzina A, in un plico chiuso sigillato recante all'esterno, oltre alle generalità dell'offerente ed i recapiti, la seguente dicitura: **"OFFERTA PER LA FORNITURA DEL FARMACO VIDAZA PER UOC ONCOEMATOLOGIA "**

In particolare, detto plico dovrà includere:

- la scheda tecnica del prodotto offerto;
- una busta chiusa e sigillata contenente l'Offerta Economica, sottoscritta dal legale rappresentante della Società, con indicazione - in cifre ed in lettere - dell'importo complessivo offerto, oltre alle seguenti ulteriori informazioni:
 - a) denominazione commerciale e codice dei prodotti offerti;
 - b) percentuale Iva.

Il Responsabile Unico del presente procedimento è la Dott.ssa Antonietta Costantini, Direttore U.O.C. Provveditorato – Economato.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

Controversie

Per la soluzione di controversie eventualmente insorte nel corso dell'esecuzione della fornitura, sarà inizialmente tentata la composizione in via amministrativa. In caso di perdurante disaccordo, la risoluzione del contenzioso sarà affidata al competente Tribunale di Santa Maria Capua Vetere.

Norme comuni

Per quanto non previsto espressamente dalla presente, si rinvia alla disciplina comunitaria e nazionale vigente in materia di contratti pubblici.


Il Direttore U.O.C. Provveditorato - Economato
Dott.ssa Antonietta Costantini

provveditorato@ospedalecasertapec.it

Da: posta-certificata@pec.aruba.it
Inviato: venerdì 10 gennaio 2020 12:57
A: provveditorato@ospedalecasertapec.it
Oggetto: ACCETTAZIONE: richiesta offerta farmaco Vidaza
Allegati: daticert.xml
Firmato da: posta-certificata@pec.aruba.it

Ricevuta di accettazione

Il giorno 10/01/2020 alle ore 12:56:51 (+0100) il messaggio "richiesta offerta farmaco Vidaza" proveniente da "provveditorato@ospedalecasertapec.it" ed indirizzato a:
customerservice.celgene@pec.it ("posta certificata")

Il messaggio è stato accettato dal sistema ed inoltrato.
Identificativo messaggio: opec292.20200110125651.13184.334.1.67@pec.aruba.it

provveditorato@ospedalecasertapec.it

Da: posta-certificata@pec.aruba.it
Inviato: venerdì 10 gennaio 2020 12:57
A: provveditorato@ospedalecasertapec.it
Oggetto: CONSEGNA: richiesta offerta farmaco Vidaza
Allegati: daticert.xml; postacert.eml (359 KB)
Firmato da: posta-certificata@pec.aruba.it

Ricevuta di avvenuta consegna

Il giorno 10/01/2020 alle ore 12:56:53 (+0100) il messaggio "richiesta offerta farmaco Vidaza" proveniente da "provveditorato@ospedalecasertapec.it" ed indirizzato a "customerservice.celgene@pec.it" è stato consegnato nella casella di destinazione.
Identificativo messaggio: opec292.20200110125651.13184.334.1.67@pec.aruba.it

Oggetto **Fwd: Richiesta Vidaza**
Mittente <provveditorato@ospedale.caserta.it>
Destinatario <mpetrizzo@celgene.com>
Data 15/01/2020 17:04



-
- CCF_000846.pdf (~1,5 MB)
 - CCF_000847.pdf (~2,3 MB)

si rinvia nota completa della ricevuta di consegna.

----- Messaggio originale -----
Oggetto: Richiesta Vidaza
Data: 15/01/2020 16:49
Mittente: provveditorato@ospedale.caserta.it
Destinatario: mpetrizzo@celgene.com

Si trasmette nuovamente la richiesta in oggetto come concordato per le vie brevi con la S.V.
IL RECAPITO TELEFONICO USUFRUIBILE E' IL SEGUENTE: 0823232633

*Dr. me Lepobianco
14/01/2020
all. M-5*

Da "Ufficio Gare ABV" <ufficiogare@pec.it.abbvie.com>
A "provveditorato@ospedalecasertapec.it" <provveditorato@ospedalecasertapec.it>
Data lunedì 13 gennaio 2020 - 16:01

RE: richiesta offerta farmaco VENCLYXTO confezione da 112 CPR

Spett.le
AORN "S.ANNA e S. SEBASTIANO"
DI CASERTA
c.a. della Direttrice dell'UOC Provveditorato ed Economato
Dott.ssa Antoniette COSTANTINI
Buonasera,
si trasmette in allegato l'offerta e la documentazione richiesta a corredo.
Distinti saluti
Tender Office
AbbVie S.r.l.
In data 2020-01-10T13:01:12+0100, provveditorato@ospedalecasertapec.it ha scritto:

Allegato(i)

- 013300_Offerta Economica Venclxyto 112 CPR.doc.pdf (589 Kb)
- RCP Venclxyto.pdf (371 Kb)

*alle g.o.
in la ufficio
di confermare.
15.01.2020
ME*

abbvie

all. 5

Roma, 13/01/2020
Prot. n. 013300 T.O.
pi

Spett.le
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO
NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E S. SEBASTIANO"
VIA PALASCIANO
81100 CASERTA - CE

U.O.C. Provveditorato ed Economato
c.a. del RUP
Dott.ssa Antonietta COSTANTINI

Vs. Rif. Prot. n. 0000707/U del 10/01/2020
Oggetto OFFERTA PER LA FORNITURA DEL FARMACO VENCLYXTO PER UOC ONCOEMATOLOGIA

La AbbVie S.r.l., con sede legale in Campoverde di Aprilia (LT), S.R. 148 Pontina Km 52, Tel. 06 928921, Fax 06 9253193 e sede commerciale in Roma (RM) 00144 Viale dell'Arte n. 25 pal. B Il piano. Tel. 06 548891- fax 06.92892.7500, sottopone la propria migliore offerta per la fornitura di:

n. 6 confezioni di:
VENCLYXTO 100mg compresse rivestite

IVA: 10%

Principio attivo: Venetoclax.

Indicato in monoterapia per il trattamento della leucemia linfatica cronica (CLL) con o senza alcune alterazioni nei geni definite "delezione 17p" o "mutazione TP53". Confezione: mantenimento (28 giorni)

Ditta produttrice: AbbVie GmbH & Co. KG - Ludwigshafen (Germania)

Ditta distributrice: AbbVie S.r.l.

Titolare A.I.C.: AbbVie Ltd

Classe SSN: H

Codice ATC: L01XX52

Lista 000576 112 compresse (Confezione con 4 blister da 28 compresse)

Dosaggio: 100 mg

Forma farmaceutica: cpr rivestite con film

Val. prodotto:

24 mesi

Reg. Min. San./A.I.C.: 045198076/E

Unità per scatola:

112 cpr

Unità per imballo

Prezzo di una compressa ex factory (IVA esclusa)

Euro

55,75339

cinquantacinque/75339

Prezzo di una compressa per strutture pubbliche o accreditate
(*) comprensivo del 25,00 % di sconto (IVA esclusa)

Euro

34,28857

trentaquattro/28857

Prezzo di offerta della confezione (IVA esclusa)

Euro

3.840,32

tremilaottocentoquaranta/32

Importo complessivo di offerta per 6 confezioni (IVA esclusa)

Euro

23.041,92

ventitremilaquarantuno/92

AbbVie S.r.l. a Socio Unico
Prodotti Chimico-Farmaceutici
Sede Legale e Stabilimento:
S.R. 148 Pontina Km 52 snc
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Tel. +39 06 928921
Fax +39 06 92892 7000

Unità Locale e Uffici Amministrativi:
Viale dell'Arte 25
00144 Roma
Tel. +39 06 548891

Cap. Sociale € 20.000.000 i.v.
Codice Fiscale - Partita IVA e N° Iscr. Reg.
Imprese di Latina: 02645920592
Società sottoposta alla direzione e coordinamento
della AbbVie Inc. - 1 North Waukegan Road - North
Chicago, IL 60064

16-01-20
Roberto Caporali
M...

abbvie

Pagina 2 di 2 - Prot. n. 013300

La presente offerta è valida fino al: 29-02-2020

Le condizioni di offerta rimarranno fisse ed invariate per tutta la durata della fornitura, fatte salve eventuali variazioni da parte delle autorità competenti, in conseguenza delle quali i prezzi di fornitura verranno adeguati alle nuove disposizioni.

Imballaggio e trasporto a nostro carico.

IVA a carico di codesto rispettabile Ente.

Tutti i prezzi di offerta sono al netto di IVA che verrà regolarmente applicata in fattura nel rispetto di quanto previsto dalle vigenti normative di legge.

Pagamento: 60 giorni data fattura

Consegna: sarà effettuata entro un massimo di 5 giorni lavorativi dalla data di ricezione dell'ordine, fatta salva la disponibilità di merce e/o cause di forza maggiore.

Allegati:

- Scheda tecnica del prodotto oggetto di offerta.

Distinti saluti

Abbvie S.r.l.
Il Procuratore Speciale
Marco Romano

Abbvie S.r.l. - Tender Office
Referente per la pratica - Pasquale Iossa tel. 06 92892582
e mail: tender.abbvie@abbvie.com / ufficioggre@pec.it.abbvie.com
Tel: 06/548891 - FAX 06/929072801 - 06/928927500

Per informazioni sull'evasione degli ordini: tel. 800863221
Ufficio Ricezione Ordini AbbVie: Fax 02.36020546

Abbvie S.r.l. a Socio Unico
Prodotti Chimico-Farmaceutici
Sede Legale e Stabilimento:
S.R. 148 Pontina Km 52 snc
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Tel. +39 06 928921
Fax +39 06 92892 7000

Unità Locale e Uffici Amministrativi:
Viale dell'Arte 25
00144 Roma
Tel. +39 06 548891

Cap. Sociale € 20.000.000 i.v.
Codice Fiscale - Partita IVA e N° Iscr. Reg.
Imprese di Latina: 02645920592
Società sottoposta alla direzione e coordinamento
della AbbVie Inc - 1 North Waukegan Road - North
Chicago, IL 60064

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film
Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film
Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di venetoclax.

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di venetoclax.

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di venetoclax.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Venclyxto 10 mg compressa rivestita con film
Compressa giallo pallido di forma rotonda biconvessa di 6 mm di diametro con impresso V su un lato e 10 sull'altro.

Venclyxto 50 mg compressa rivestita con film
Compressa beige di forma oblunga biconvessa di 14 mm di lunghezza, 8 mm di larghezza con impresso V su un lato e 50 sull'altro.

Venclyxto 100 mg compressa rivestita con film
Compressa giallo pallido di forma oblunga biconvessa di 17,2 mm di lunghezza, 9,5 mm di larghezza con impresso V su un lato e 100 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Venclyxto in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (CLL – chronic lymphocytic leukaemia) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.

Venclyxto in monoterapia è indicato per il trattamento della CLL:

- in presenza della delezione 17p o della mutazione *TP53* in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, oppure
- in assenza della delezione 17p o della mutazione *TP53* in pazienti adulti che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con venetoclax deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Posologia

Schema di titolazione della dose

La dose iniziale è 20 mg di venetoclax una volta al giorno per 7 giorni. La dose deve essere aumentata gradualmente durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera di 400 mg, come indicato in Tabella 1.

Tabella 1: Schema per l'incremento della dose

Settimana	Dose giornaliera di Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Lo schema di titolazione della dose di 5 settimane è progettato per ridurre gradualmente il carico tumorale (citoriduzione) e diminuire il rischio di sindrome da lisi tumorale.

Dose di venetoclax in combinazione con rituximab dopo la titolazione

La dose raccomandata di venetoclax in combinazione con rituximab è di 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1 per i dettagli sul regime di combinazione).

Rituximab deve essere somministrato quando il paziente ha completato lo schema di titolazione della dose ed ha ricevuto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax per 7 giorni.

Venetoclax deve essere assunto per 24 mesi a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab (vedere paragrafo 5.1).

Dose di venetoclax in monoterapia dopo la titolazione

La dose raccomandata di venetoclax è di 400 mg una volta al giorno. Il trattamento deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente.

Prevenzione della sindrome da lisi tumorale (TLS)

Venetoclax può provocare una rapida riduzione della massa tumorale, ponendo pertanto un rischio di TLS durante la fase iniziale di titolazione della dose di 5 settimane. Cambiamenti negli elettroliti compatibili con la TLS e che richiedono una pronta gestione possono verificarsi anche dopo solo 6-8 ore dalla prima dose di venetoclax e in occasione di ogni incremento della dose.

Il rischio di TLS è un continuum basato su molteplici fattori, comprese comorbidità. I pazienti con elevato carico tumorale (es. linfonodi di diametro ≥ 5 cm o una conta assoluta dei linfociti [absolute lymphocyte count, ALC] alta [$\geq 25 \times 10^9/l$]) sono a maggior rischio di TLS dopo l'inizio della terapia con venetoclax.

Una riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina [ClCr] < 80 ml/min) aumenta ulteriormente il rischio. Il rischio può diminuire man mano che il carico tumorale si riduce grazie al trattamento con venetoclax (vedere paragrafo 4.4).

Prima di avviare la terapia con venetoclax deve essere effettuata una valutazione del carico tumorale, compresa una valutazione radiologica (es. esame TAC), per tutti i pazienti. Devono essere valutate le analisi ematochimiche (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina) ed eventuali anomalie.

preesistenti devono essere corrette. Devono essere adottate le misure profilattiche elencate di seguito. Devono essere utilizzate misure più intensive all'aumentare del rischio complessivo.

Idratazione

I pazienti devono essere adeguatamente idratati durante la fase di titolazione della dose, per ridurre il rischio di TLS. I pazienti devono essere istruiti a bere molta acqua ogni giorno, a partire da 2 giorni prima e durante tutta la fase di titolazione della dose. In particolare, i pazienti devono essere istruiti a bere 1,5–2,0 l di acqua al giorno 2 giorni prima e nei giorni della somministrazione iniziale, e per ogni successivo incremento della dose. Somministrare fluidi per via endovenosa come indicato in base al rischio complessivo di TLS o ai pazienti che non riescono a mantenere un livello adeguato di idratazione orale.

Agenti anti-iperuricemici

Devono essere somministrati agenti anti-iperuricemici 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con venetoclax ai pazienti con livelli elevati di acido urico o a rischio di TLS, e tale somministrazione può proseguire durante tutta la fase di titolazione.

Esami di laboratorio

Pre-dose: Per tutti i pazienti, esaminare le analisi ematochimiche prima della dose iniziale, per valutare la funzione renale e correggere eventuali anomalie preesistenti. Le analisi ematochimiche devono essere riesaminate prima di ogni successivo incremento della dose durante la fase di titolazione.

Post-dose: Nei pazienti a rischio di TLS le analisi ematochimiche devono essere monitorate da 6 a 8 ore e a 24 ore dopo la prima dose di venetoclax. Anomalie degli elettroliti devono essere corrette prontamente. La dose successiva di venetoclax deve essere somministrata solo dopo aver valutato i risultati delle analisi ematochimiche a 24 ore. Lo stesso schema di monitoraggio deve essere seguito all'inizio della dose da 50 mg e, per i pazienti che continuano ad essere a rischio, nei successivi incrementi di dose.

Ricovero

In base alla valutazione del medico, alcuni pazienti, specialmente quelli a maggior rischio di TLS, possono dover essere ricoverati il giorno della prima dose di venetoclax per una profilassi e un monitoraggio più intensivi nelle prime 24 ore (vedere paragrafo 4.8). Valutare la necessità di ricovero per i successivi incrementi della dose in base alla rivalutazione del rischio.

Modificazioni della dose a causa della sindrome da lisi tumorale

Se un paziente evidenzia cambiamenti nelle analisi ematochimiche che suggeriscono la TLS, la dose di venetoclax prevista per il giorno successivo deve essere sospesa. Se le anomalie si risolvono entro 24–48 ore dall'ultima dose, il trattamento con venetoclax può essere ripreso alla stessa dose. In caso di eventi di TLS clinica o cambiamenti delle analisi ematochimiche che richiedono più di 48 ore per risolversi, il trattamento deve essere ripreso a una dose ridotta (vedere la Tabella 2). Quando si riprende il trattamento dopo interruzione a causa di TLS, seguire le istruzioni per la prevenzione della TLS (vedere sopra la sezione "Prevenzione della sindrome da lisi tumorale").

Modificazioni della dose a causa di altre tossicità

Il trattamento con Venclxyto deve essere sospeso in caso di qualsiasi tossicità non ematologica di grado 3 o 4, neutropenia di grado 3 o 4 con infezione o febbre oppure tossicità ematologiche di grado 4, ad eccezione della linfopenia. Quando la tossicità si è risolta a grado 1 o al livello basale (recupero), la terapia con venetoclax può essere ripresa alla stessa dose. Se la tossicità si ripresenta e in caso di qualsiasi evento successivo, seguire le linee guida per la riduzione della dose indicate in Tabella 2 quando il trattamento con venetoclax viene ripreso dopo la risoluzione. A discrezione del medico può essere applicata una riduzione maggiore della dose. Per i pazienti che necessitano di riduzioni della dose a valori inferiori a 100 mg per più di 2 settimane, deve essere valutata l'interruzione della terapia con venetoclax.

Tabella 2: Modificazione della dose a causa di TLS e altre tossicità

Dose al momento dell'interruzione del trattamento (mg)	Dose alla ripresa del trattamento (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^aLa dose modificata deve essere continuata per 1 settimana prima di aumentare la dose.

Per i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per più di 1 settimana durante le prime 5 settimane della titolazione della dose o per più di 2 settimane dopo aver completato la fase di titolazione della dose, il rischio di TLS deve essere rivalutato per determinare se sia necessario ricominciare il trattamento a una dose ridotta (es. tutti o alcuni livelli della titolazione della dose; vedere Tabella 2).

Modifica della dose per l'utilizzo con inibitori del CYP3A

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti o moderati del CYP3A, aumenta l'esposizione a venetoclax e può aumentare il rischio di TLS, all'inizio e durante la fase di titolazione della dose, e di altre tossicità (vedere paragrafo 4.5).

Inizio e fase di titolazione

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti del CYP3A all'inizio e durante la fase di titolazione è controindicato (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori moderati del CYP3A all'inizio e durante la fase di titolazione deve essere evitato. Valutare trattamenti alternativi. Se è necessario usare un inibitore moderato del CYP3A, la dose iniziale e le dosi di titolazione di venetoclax devono essere ridotte almeno del 50%. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Dopo il completamento della fase di titolazione

Per i pazienti che assumono una dose giornaliera stabile di Venclyxto, la dose di venetoclax deve essere ridotta del 50% se usato in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A e del 75% se usato in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità e la dose può aver bisogno di essere ulteriormente modificata. Riprendere la dose di venetoclax utilizzata prima di iniziare la terapia con l'inibitore del CYP3A 2-3 giorni dopo l'interruzione dell'assunzione dell'inibitore (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Dosi dimenticate

Se un paziente salta una dose di venetoclax entro 8 ore da quando viene assunta abitualmente, deve assumere la dose dimenticata il prima possibile lo stesso giorno. Se un paziente salta una dose e sono trascorse più di 8 ore, non deve assumere la dose dimenticata e deve riprendere il normale schema di assunzione il giorno successivo.

Se un paziente vomita dopo l'assunzione della dose, quel giorno non deve essere assunta una dose aggiuntiva. La dose successiva prescritta deve essere assunta all'ora abituale il giorno seguente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari specifici aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (ClCr ≥ 30 ml/min e < 90 ml/min) (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con funzione renale ridotta (ClCr < 30 ml/min) possono richiedere una profilassi e un monitoraggio più intensivi per ridurre il rischio di TLS all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere sopra la sezione "Prevenzione della sindrome da lisi tumorale"). La sicurezza nei pazienti con grave compromissione renale (ClCr < 30 ml/min) o in dialisi non è stata stabilita e la dose raccomandata per questi pazienti non è stata determinata. Venetoclax deve essere somministrato ai pazienti con grave compromissione renale solo se il beneficio supera i rischi e i pazienti devono essere monitorati attentamente per segni di tossicità a causa del maggior rischio di TLS (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I pazienti con compromissione epatica moderata devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2) si raccomanda di ridurre la dose di almeno il 50% durante tutto il trattamento. Questi pazienti devono essere monitorati più attentamente per i segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di venetoclax nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Venclyxto sono per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere con dell'acqua, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Le compresse devono essere prese durante un pasto al fine di evitare il rischio di perdita di efficacia (vedere paragrafo 5.2). Le compresse non devono essere masticate, frantumate o spezzate prima di essere ingerite.

Durante la fase di titolazione venetoclax deve essere assunto al mattino, per agevolare il monitoraggio di laboratorio.

Prodotti a base di pompelmo, arance amare e carambole devono essere evitati durante il trattamento con venetoclax (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A all'inizio e durante la fase di titolazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Uso concomitante di preparati contenenti erba di S. Giovanni (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sindrome da lisi tumorale

È stata osservata sindrome da lisi tumorale, compresi eventi con esito fatale, durante il trattamento con venetoclax in pazienti con CLL precedentemente trattati con alto carico tumorale.

Venetoclax può provocare una rapida riduzione della massa tumorale, ponendo pertanto un rischio di TLS nella fase iniziale di titolazione della dose di 5 settimane. Cambiamenti negli elettroliti compatibili con la TLS e che richiedono una pronta gestione possono verificarsi anche dopo sole 6-8 ore dalla prima dose di venetoclax e in occasione di ogni incremento della dose.

Il rischio di TLS è un continuum basato su molteplici fattori, comprese comorbidità. I pazienti con elevato carico tumorale (es. linfonodi di diametro ≥ 5 cm o una ALC alta $\geq 25 \times 10^9/L$) sono a maggior rischio di TLS dopo l'inizio della terapia con venetoclax. Una riduzione della funzionalità renale (ClCr < 80 ml/min) aumenta ulteriormente il rischio. Valutare il rischio dei pazienti che devono ricevere opportuna profilassi per la TLS, compresa idratazione e anti-iperuricemici. Monitorare le analisi ematochimiche e correggere prontamente eventuali anomalie. Se necessario, la somministrazione deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.2). Devono essere adottate misure più intensive (idratazione endovenosa, monitoraggio frequente, ricovero) all'aumentare del rischio complessivo. Occorre seguire le istruzioni per la "Prevenzione della sindrome da lisi tumorale" (vedere paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di questo medicinale con inibitori potenti o moderati del CYP3A aumenta l'esposizione a venetoclax e può aumentare il rischio di TLS all'inizio e durante la fase di titolazione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Anche gli inibitori di P-gp o di BCRP possono aumentare l'esposizione a venetoclax (vedere paragrafo 4.5).

Neutropenia

Nei pazienti trattati con venetoclax nello studio di combinazione con rituximab (GO28667/MURANO) e negli studi in monoterapia (vedere paragrafo 4.8) è stata riportata neutropenia di grado 3 o 4. L'emocromo deve essere monitorato durante tutto il periodo di trattamento. Sono raccomandate interruzioni o riduzioni della dose nei pazienti con grave neutropenia (vedere paragrafo 4.2). Sono state riportate infezioni gravi inclusi casi di sepsi con esito fatale. Valutare misure di supporto, compresi antimicrobici, per eventuali segni di infezione.

Immunizzazione

La sicurezza e l'efficacia dell'immunizzazione con vaccini vivi attenuati durante o dopo la terapia con venetoclax non sono state studiate. Non devono essere somministrati vaccini vivi durante il trattamento e successivamente, fino al recupero delle cellule B.

Induttori del CYP3A

La co-somministrazione di induttori del CYP3A4 può determinare un'esposizione inferiore a venetoclax e conseguentemente un rischio di mancanza di efficacia. L'uso concomitante di venetoclax con induttori potenti o moderati del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante l'assunzione di venetoclax (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Venetoclax è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A.

Agenti che possono alterare le concentrazioni plasmatiche di venetoclax

Inibitori del CYP3A

La co-somministrazione di 400 mg una volta al giorno di chetoconazolo, un potente inibitore di CYP3A, P-gp e BCRP, per 7 giorni in 11 pazienti con NHL precedentemente trattati, ha aumentato la C_{max} di venetoclax di 2,3 volte e la AUC_{∞} di 6,4 volte. La co-somministrazione di 50 mg di ritonavir, un potente inibitore di CYP3A e P-gp, una volta al giorno per 14 giorni in 6 soggetti sani ha aumentato la C_{max} di venetoclax di 2,4 volte e l' AUC di 7,9 volte.

Si prevede che la co-somministrazione di venetoclax con altri inibitori potenti del CYP3A4 aumenti l' AUC di venetoclax in media da 5,8 a 7,8 volte.

L'uso concomitante di venetoclax con inibitori potenti del CYP3A (es. itraconazolo, chetoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, ritonavir) all'inizio e durante la fase di titolazione della dose è controindicato a causa del maggior rischio di TLS (vedere paragrafo 4.3).

All'inizio e durante la fase di titolazione della dose, l'uso concomitante di venetoclax con inibitori moderati del CYP3A (es. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, verapamil) deve essere evitato. Devono essere valutati trattamenti alternativi. Se deve essere utilizzato un inibitore moderato del CYP3A, la dose iniziale di venetoclax e le dosi per la fase di titolazione (vedere paragrafo 4.2) devono essere ridotte almeno del 50%. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni e sintomi di TLS.

Nei pazienti che hanno completato la fase di titolazione e sono in terapia con una dose giornaliera stabile di venetoclax, la dose di venetoclax deve essere ridotta del 50% se usato in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A e del 75% se usato in concomitanza con inibitori potenti del CYP3A. I pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità e la dose può aver bisogno di essere ulteriormente modificata. La dose di venetoclax utilizzata prima dell'inizio dell'assunzione dell'inibitore del CYP3A deve essere ripresa 2-3 giorni dopo l'interruzione dell'inibitore (vedere paragrafo 4.2).

Prodotti a base di pompelmo, arance amare e carambola devono essere evitati durante il trattamento con venetoclax, perché contengono inibitori del CYP3A.

Inibitori di P-gp e BCRP

Venetoclax è un substrato di P-gp e BCRP. La co-somministrazione di una singola dose da 600 mg di rifampicina, un inibitore di P-gp, in 11 soggetti sani ha aumentato la C_{max} di venetoclax del 106% e l' AUC_{∞} del 78%. L'uso concomitante di venetoclax con inibitori di P-gp e BCRP all'inizio e durante la fase di titolazione della dose deve essere evitato, se è necessario utilizzare un inibitore di P-gp e BCRP, i pazienti devono essere monitorati più attentamente per segni di tossicità (vedere paragrafo 4.4).

Induttori del CYP3A

La co-somministrazione di 600 mg una volta al giorno di rifampicina, un induttore potente del CYP3A, per 13 giorni in 10 soggetti sani ha ridotto la C_{max} di venetoclax del 42% e l' AUC_{∞} del 71%. L'uso concomitante di venetoclax con induttori potenti del CYP3A (es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina) o induttori moderati del CYP3A (es. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) deve essere evitato. Devono essere valutati trattamenti alternativi con induzione inferiore del CYP3A. Preparati contenenti erba di S. Giovanni sono controindicati durante il trattamento con venetoclax, in quanto l'efficacia può risultare ridotta (vedere paragrafo 4.3).

Azitromicina

In uno studio di interazione tra farmaci condotto su 12 soggetti sani, la co-somministrazione di 500 mg di azitromicina il primo giorno, seguita da 250 mg di azitromicina una volta al giorno per 4 giorni, ha ridotto la C_{max} di venetoclax del 25% e l' AUC_{∞} del 35%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose durante l'uso di breve durata di azitromicina quando co-somministrata con venetoclax.

Agenti per la riduzione dell'acidità gastrica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, gli agenti per la riduzione dell'acidità gastrica (es. inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H2, antiacidi) non influiscono sulla biodisponibilità di venetoclax.

Sequestranti degli acidi biliari

La co-somministrazione dei sequestranti degli acidi biliari con venetoclax non è raccomandata poiché può ridurre l'assorbimento di venetoclax. Se un sequestrante degli acidi biliari deve essere co-somministrato con venetoclax, deve essere seguito il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del sequestrante dell'acido biliare per ridurre il rischio di interazione e venetoclax deve essere somministrato almeno 4-6 ore dopo il sequestrante.

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da venetoclax

Warfarin

In uno studio sulle interazioni tra farmaci su tre volontari sani, la somministrazione di una singola dose da 400 mg di venetoclax con 5 mg di warfarin ha determinato un aumento del 18%-28% della C_{max} e dell' AUC_{∞} di R-warfarin e S-warfarin. Dato che venetoclax non è stato misurato allo stato stazionario, si raccomanda di monitorare attentamente il rapporto internazionale normalizzato (international normalized ratio, INR) nei pazienti che assumono warfarin.

Substrati di P-gp, BCRP e OATP1B1

Venetoclax è un inibitore di P-gp, di BCRP e di OATP1B1 *in vitro*. In uno studio di interazione tra farmaci, la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di venetoclax con 0,5 mg di digossina, un substrato di P-gp, ha determinato un aumento del 35% della C_{max} ed un aumento del 9% dell' AUC_{∞} della digossina. La co-somministrazione di substrati di P-gp o BCRP a basso indice terapeutico (es. digossina, dabigatran, everolimus, sirolimus) con venetoclax deve essere evitata.

Se deve essere utilizzato un substrato di P-gp o BCRP a basso indice terapeutico, questo deve essere usato con cautela. La somministrazione di un substrato di P-gp o BCRP per via orale, sensibile all'inibizione nel tratto gastrointestinale (ad es. dabigatran etexilato), deve essere separata il più possibile da quella di venetoclax, per minimizzare una potenziale interazione.

Se una statina (substrato di OATP) viene usata in concomitanza con venetoclax, si raccomanda un attento monitoraggio della tossicità correlata alla statina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne devono evitare la gravidanza durante l'assunzione di Venclxyto e per almeno 30 giorni dopo la conclusione del trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con venetoclax e per 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Non è attualmente noto se venetoclax possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto le donne che fanno uso di contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera.

Gravidanza

In base a studi di tossicità embrio-fetale sugli animali (vedere paragrafo 5.3), venetoclax può danneggiare il feto se somministrato a donne in gravidanza.

Non sono disponibili dati adeguati e ben controllati sull'uso di venetoclax in donne in stato di gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Venetoclax non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive di elevata efficacia.

Allattamento

Non è noto se venetoclax o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Venclyxto.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di venetoclax sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base della tossicità testicolare nei cani esposti a dosi clinicamente rilevanti, il trattamento con venetoclax può compromettere la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Prima di iniziare il trattamento, può essere considerata la necessità di una consulenza sulla conservazione dello sperma per alcuni pazienti di sesso maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Venclyxto non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti trattati con venetoclax è stato riportato affaticamento, che deve essere tenuto in considerazione quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo complessivo di sicurezza di Venclyxto si basa su dati aggregati di 546 pazienti con CLL trattati negli studi clinici con venetoclax in combinazione con rituximab o in monoterapia. Le analisi sulla sicurezza hanno incluso pazienti da uno studio di fase 3 (MURANO), due studi di fase 2 (M13-982 e M14-032), e uno studio di fase 1 (M12-175). Il MURANO è stato uno studio randomizzato, controllato, in cui 194 pazienti con CLL precedentemente trattati avevano ricevuto venetoclax in combinazione con rituximab. Negli studi di fase 1 e di fase 2, 352 pazienti con CLL precedentemente trattati, di cui 212 con delezione 17p e 146 pazienti che avevano fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B, sono stati trattati con venetoclax in monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) di qualsiasi grado nei pazienti trattati con venetoclax nello studio di combinazione con rituximab sono state neutropenia, diarrea e infezione delle vie respiratorie superiori. Negli studi in monoterapia, le reazioni avverse più comuni sono state neutropenia/diminuzione della conta dei neutrofili, diarrea, nausea, anemia, affaticamento e infezione delle vie respiratorie superiori.

Le reazioni avverse gravi riportate più frequentemente ($\geq 2\%$) nei pazienti che assumevano venetoclax in associazione con rituximab sono state polmonite, neutropenia febbrile e TLS. Negli studi in monoterapia, le reazioni avverse gravi riportate più frequentemente ($\geq 2\%$) sono state polmonite e neutropenia febbrile.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse riportate con Venclyxto sono riepilogate nella Tabella 3. Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3: Reazioni avverse al medicinale riportate nei pazienti con CLL trattati con venetoclax

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi) ^a	Reazioni avverse	Grado $\geq 3^a$
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Polmonite Infezione delle vie respiratorie superiori	
	Comune	Sepsi Infezione delle vie urinarie	Sepsi Polmonite Infezione delle vie urinarie Infezione delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia Anemia Linfopenia	Neutropenia Anemia
	Comune	Neutropenia febbrile	Neutropenia febbrile Linfopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperpotassiemia Iperfosfatemia Ipocalcemia	
	Comune	Sindrome da lisi tumorale Iperuricemia	Sindrome da lisi tumorale Iperpotassiemia Iperfosfatemia Ipocalcemia
	Non comune		Iperuricemia
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Vomito Nausea Stipsi	
	Comune		Diarrea Vomito Nausea
	Non comune		Stipsi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	
	Comune		Affaticamento
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatinina ematica	
	Non comune		Aumento della creatinina ematica

^a E' stata riportata solo la frequenza massima osservata negli studi clinici (sulla base degli studi MURANO, M13-982, M14-032 e M12-175).

Interruzione e riduzione della dose a causa delle reazioni avverse

Le sospensioni legate alle reazioni avverse si sono verificate nel 16% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e rituximab nello studio MURANO. Negli studi in monoterapia con venetoclax, l'11% dei pazienti ha sospeso il trattamento a causa delle reazioni avverse.

Riduzioni del dosaggio dovute alle reazioni avverse si sono verificate nel 15% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e rituximab nello studio MURANO e nel 14% dei pazienti trattati con venetoclax negli studi in monoterapia.

Nello studio MURANO le interruzioni della dose dovute alle reazioni avverse si sono verificate nel 71% dei pazienti trattati con la combinazione di venetoclax e rituximab; la reazione avversa più

comune che ha portato all'interruzione della dose è stata la neutropenia (43%). Negli studi in monoterapia con venetoclax le interruzioni della dose legate alle reazioni avverse si sono verificate nel 40% dei pazienti; la reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione della dose è stata la neutropenia (5%).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale è un importante rischio identificato quando si inizia la terapia con venetoclax. Negli studi iniziali di fase I per la determinazione della dose, che prevedevano una fase di titolazione più breve (2-3 settimane) e una dose iniziale più alta, l'incidenza di TLS è stata del 13% (10/77; 5 TLS di laboratorio; 5 TLS cliniche), compresi 2 eventi fatali e 3 eventi di insufficienza renale acuta, 1 dei quali aveva richiesto dialisi.

Il rischio di TLS è stato ridotto dopo revisione del regime posologico, modifica della profilassi e delle misure di monitoraggio. Negli studi clinici con venetoclax, i pazienti con linfonodi misurabili ≥ 10 cm o quelli con $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ e linfonodi misurabili ≥ 5 cm sono stati ricoverati per consentire idratazione e monitoraggio più intensivi il primo giorno di somministrazione a 20 mg e 50 mg durante la fase di titolazione (vedere paragrafo 4.2).

In 168 pazienti con CLL che hanno iniziato con una dose giornaliera di 20 mg, che è stata aumentata nel corso di 5 settimane a una dose giornaliera di 400 mg negli studi M13-982 e M14-032, il tasso di TLS era del 2%. Tutti gli eventi erano TLS di laboratorio (anomalie di laboratorio che soddisfacevano ≥ 2 dei seguenti criteri entro 24 ore l'uno dall'altro: potassio >6 mmol/l, acido urico >476 $\mu\text{mol/l}$, calcio $<1,75$ mmol/l o fosforo $>1,5$ mmol/l oppure erano riferiti come eventi di TLS) e si sono verificati in pazienti che avevano uno o più linfonodi ≥ 5 cm o $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. In questi pazienti non è stata osservata alcuna TLS con conseguenze cliniche quali insufficienza renale acuta, aritmie cardiache o morte improvvisa e/o convulsioni. Tutti i pazienti avevano $ClCr \geq 50$ ml/min.

Nello studio in aperto, randomizzato di fase 3 (MURANO), l'incidenza della TLS è stata del 3% (6/194) nei pazienti trattati con venetoclax + rituximab. Dopo che 77/389 pazienti erano stati arruolati nello studio, il protocollo è stato modificato per incorporare la profilassi attuale per la TLS e le misure di monitoraggio descritte nella Posologia (vedere paragrafo 4.2). Tutti gli eventi di TLS si sono verificati durante la fase di titolazione della dose di venetoclax e si sono risolti entro due giorni. Tutti e sei i pazienti hanno completato la titolazione della dose e hanno raggiunto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax. Non è stata osservata TLS clinica nei pazienti che seguivano il programma attuale di titolazione della dose a 5 settimane, la profilassi per la TLS e le misure di monitoraggio (vedere paragrafo 4.2). Le anomalie di laboratorio rilevanti per la TLS con tassi di grado ≥ 3 sono state iperpotassiemia 1%, iperfosfatemia 1% e iperuricemia 1%.

Neutropenia

La neutropenia è un rischio identificato con il trattamento con Venclyxto. Nello studio MURANO, la neutropenia è stata riportata nel 61% (tutti i gradi) dei pazienti trattati nel braccio venetoclax + rituximab. Il quarantatré per cento dei pazienti trattati con venetoclax + rituximab ha manifestato interruzione della dose e il 3% dei pazienti ha interrotto il trattamento con venetoclax a causa della neutropenia. La neutropenia di grado 3 è stata riportata nel 32% dei pazienti e la neutropenia di grado 4 nel 26% dei pazienti. La durata mediana della neutropenia di grado 3 o 4 è stata di 8 giorni (intervallo: 1-712 giorni). Con il trattamento con venetoclax + rituximab, è stata riportata neutropenia febbrile nel 4% dei pazienti, infezioni di grado ≥ 3 nel 18% e infezioni gravi nel 21% dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 - Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per venetoclax. In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere attentamente monitorati e ricevere un opportuno trattamento di supporto.

Durante la fase di titolazione della dose, il trattamento deve essere interrotto e i pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di TLS (febbre, brividi, nausea, vomito, confusione, respiro affannoso, convulsioni, battito cardiaco irregolare, urina scura o torbida, stanchezza insolita, dolore muscolare o articolare, dolore e distensione addominale) assieme ad altre tossicità (vedere paragrafo 4.2). In base all'ampio volume di distribuzione di venetoclax e al suo esteso legame alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi determini una rimozione significativa di venetoclax.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX52

Meccanismo d'azione

Venetoclax è un potente inibitore selettivo del linfoma a cellule B (B-cell lymphoma, BCL)-2, una proteina anti-apoptotica. È stata dimostrata una sovraespressione di BCL-2 nelle cellule di CLL, dove media la sopravvivenza delle cellule tumorali ed è stata associata a resistenza ai chemioterapici. Venetoclax si lega direttamente al dominio di legame BH3 di BCL-2, rimuove il legame di proteine pro-apoptotiche (come BIM) che contengono motivi BH3, determinando permeabilizzazione della membrana mitocondriale esterna (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), attivazione della caspasi e morte cellulare programmata. In studi non clinici venetoclax ha dimostrato attività citotossica in cellule tumorali che sovraesprimono BCL-2.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto sull'intervallo QTc delle dosi multiple di venetoclax fino a 1.200 mg una volta al giorno è stato valutato in uno studio in aperto, a braccio singolo su 176 pazienti. Venetoclax non ha avuto effetto sull'intervallo QTc e non sono emerse correlazioni tra l'esposizione a venetoclax e modificazioni dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Venetoclax in combinazione con rituximab per il trattamento di pazienti con CLL che hanno ricevuto almeno una terapia precedente - studio G028667 (MURANO)

Uno studio di fase 3, randomizzato (1:1), multicentrico, in aperto, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Venclxyto + rituximab rispetto a BR in pazienti con CLL precedentemente trattati. I pazienti nel braccio Venclxyto + rituximab hanno completato lo schema di titolazione della dose di Venclxyto di 5 settimane e poi hanno ricevuto 400 mg una volta al giorno per 24 mesi dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab, in assenza di progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Rituximab è stato iniziato dopo il programma di titolazione della dose di 5 settimane a 375 mg/m² per il Ciclo 1 e 500 mg/m² per i Cicli 2-6. Ogni Ciclo era di 28 giorni. I pazienti randomizzati a BR hanno ricevuto bendamustina a 70 mg/m² nei Giorni 1 e 2 per 6 cicli e rituximab come descritto sopra.

L'età mediana era di 65 anni (intervallo: da 22 a 85); il 74% era di sesso maschile e il 97% era di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 6,7 anni (intervallo: da 0,3 a 29,5). Le precedenti linee mediane di terapia erano 1 (intervallo: da 1 a 5); e includevano agenti alchilanti (94%), anticorpi anti-CD20 (77%), inibitori della via del recettore delle cellule B (2%) e analoghi purinici precedenti (81%, incluso il 55% di FCR). Al basale, il 46,6% dei pazienti aveva uno o più linfonodi ≥ 5 cm e il 67,6% aveva ALC $\geq 25 \times 10^9/l$.

Una delezione 17p è stata rilevata nel 26.9% dei pazienti, mutazioni *TP53* nel 26.3%, delezione 11q nel 36.5% e gene *IgVH* non mutato nel 68.3%. Il tempo di follow-up mediano per l'analisi primaria era di 23,8 mesi (intervallo: da 0,0 a 37,4 mesi).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata valutata dagli investigatori utilizzando le linee guida aggiornate del National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) del 2008 dell'International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL).

I risultati di efficacia per la PFS al momento dell'analisi primaria pre-specificata (data di cut-off 8 Maggio 2017) sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4: Sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore nel MURANO in pazienti con CLL precedentemente trattati

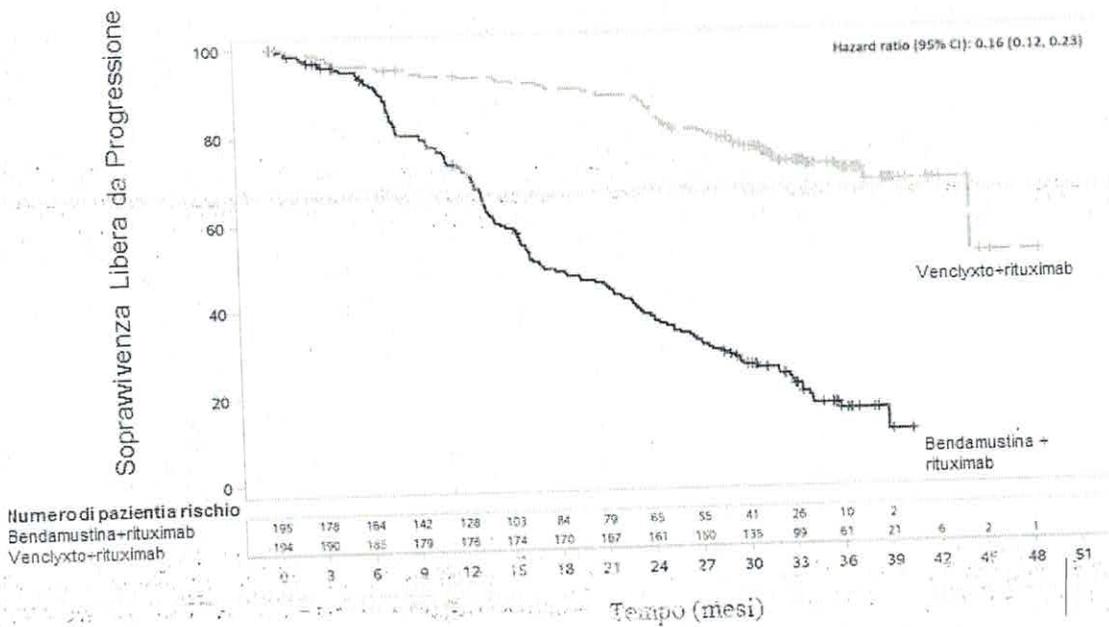
	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
Numero di eventi (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Progressione di malattia	21	98
Eventi mortali	11	16
Mediana, mesi (CI 95%)	NR	17,0 (15,5; 21,6)
Hazard ratio (CI 95%)	0,17 (0,11; 0,25)	
P-value ^a	<0,0001	
Stima della PFS a 12 mesi (CI 95%)	92,7 (89,1; 96,4)	72,5 (65,9; 79,1)
Stima della PFS a 24 mesi (CI 95%)	84,9 (79,1; 90,6)	36,3 (28,5; 44,0)

CI = intervallo di confidenza; NR = non raggiunto
^aP-value stratificato.

Ad un'analisi di efficacia aggiornata con tutti i pazienti che hanno completato il trattamento (data di cut-off dei dati 8 Maggio 2018 e follow-up mediano 36 mesi) la stima della PFS a 36 mesi nel braccio venetoclax + rituximab era del 71,4% [CI 95%: 64,8; 78,1] e nel braccio bendamustina + rituximab era del 15,2% [CI 95%: 9,1; 21]. Le curve di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore dall'analisi di efficacia aggiornata sono mostrate nella Figura 1.

Complessivamente, 130 pazienti nel braccio venetoclax + rituximab hanno completato 2 anni di trattamento con venetoclax senza progressione. Dei 130 pazienti, 92 pazienti hanno completato la visita di follow up post-trattamento a 6 mesi. Il tasso stimato di PFS a 6 mesi dopo il trattamento è stato del 92%.

Figura 4: Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (popolazione intent-to-treat) nel MURANO (data di cut-off dei dati 8 Maggio 2018)



I risultati di efficacia dell'analisi primaria pre-specificata (data di cut-off dei dati 8 Maggio 2018) sono stati valutati anche da un Comitato di Revisione Indipendente (IRC - Independent Review Committee) ed hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'81% del rischio di progressione o morte per i pazienti trattati con venetoclax + rituximab (hazard ratio: 0,19 [CI 95%: 0,13; 0,28]; P <0,0001). Ulteriori risultati di efficacia per l'analisi primaria pre-specificata sono mostrati nella Tabella 5, nella Figura 2 e nella Figura 3.

Tabella 5. Risultati di efficacia aggiuntivi nel MURANO

Endpoint	Valutati dallo Sperimentatore		Valutati dall'IRC	
	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustina + rituximab N = 195
Tasso di Risposta				
ORR, % (CI 95%)	93,3 (88,8; 96,4)	67,7 (60,6; 74,2)	92,3 (87,6; 95,6)	72,3 (65,5; 78,5)
CR+CRi, (%)	26,8	3,2	8,2	3,6
nPR, (%)	3,1	6,2	1,5	0,5
PR, (%)	63,4	53,3	82,5 ^a	68,2 ^a
Tasso di negatività della MRD al termine del trattamento di combinazione ^b				
Sangue periferico, % (CI 95%) ^c	62,4 (55,2; 69,2)	13,3 (8,9; 18,9)	ND	ND
Midollo osseo, % (CI 95%) ^d	15,5(10,7; 21,3)	1,0 (0,1; 3,7)	ND	ND
Sopravvivenza Globale ^e				
Numero di eventi (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Hazard ratio (CI 95%)	0,48 (0,25; 0,90)			
Tempo alla linea di terapia antileucemica successiva				
Numero di eventi (%)	23 (11,9)	83 (42,5)	ND	ND
Mediana, mesi (CI 95%)	NR	26,4	ND	ND
Hazard ratio	0,19 (0,12; 0,31)		ND	

CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto del midollo; IRC = Independent Review Committee (comitato di revisione indipendente); MRD = malattia minima residua; nPR = remissione parziale nodulare; ND = non disponibile; NR = non raggiunto; ORR = tasso di risposta globale (CR + CRi + nPR + PR); PR = remissione parziale.

^aLa discrepanza tra il tasso di CR valutato dall'IRC e quello valutato dallo Sperimentatore è dovuta all'interpretazione delle adenopatie residue nelle scansioni della TAC. Diciotto pazienti nel braccio venetoclax + rituximab e 3 pazienti nel braccio bendamustina + rituximab avevano midollo osseo negativo e linfonodi <2 cm.

^bLa malattia minima residua è stata valutata utilizzando la reazione a catena della polimerasi oligonucleotide allele-specifica (ASO-PCR) e/o la citofluorimetria. Il cut-off per uno stato negativo era una cellula di CLL per 10⁴ leucociti.

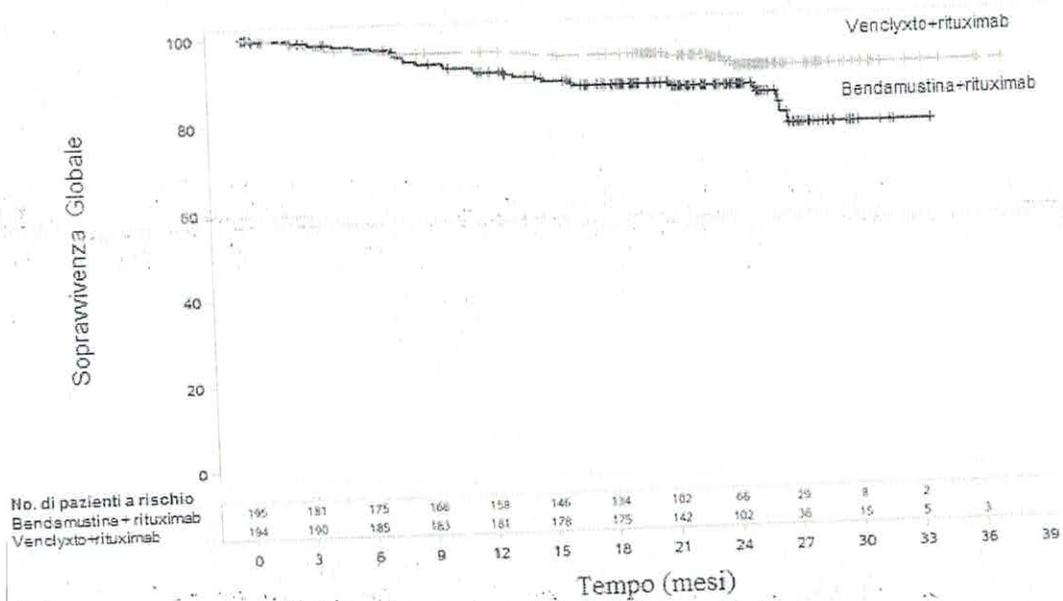
^cDi quelli con i risultati del dosaggio della MRD nel sangue periferico disponibili, il 72,5% (121/167) nel braccio venetoclax + rituximab e il 20% (26/128) nel braccio bendamustina + rituximab avevano MRD negativa.

^dDi quelli con i risultati del dosaggio della MRD nel midollo osseo disponibili, il 76,9% (30/39) nel braccio venetoclax + rituximab e il 6,7% (2/30) nel braccio bendamustina + rituximab avevano MRD negativa.

^eI dati di sopravvivenza globale non sono ancora maturi.

La DOR (durata della risposta) mediana non è stata raggiunta con un follow-up mediano di circa 23,8 mesi.

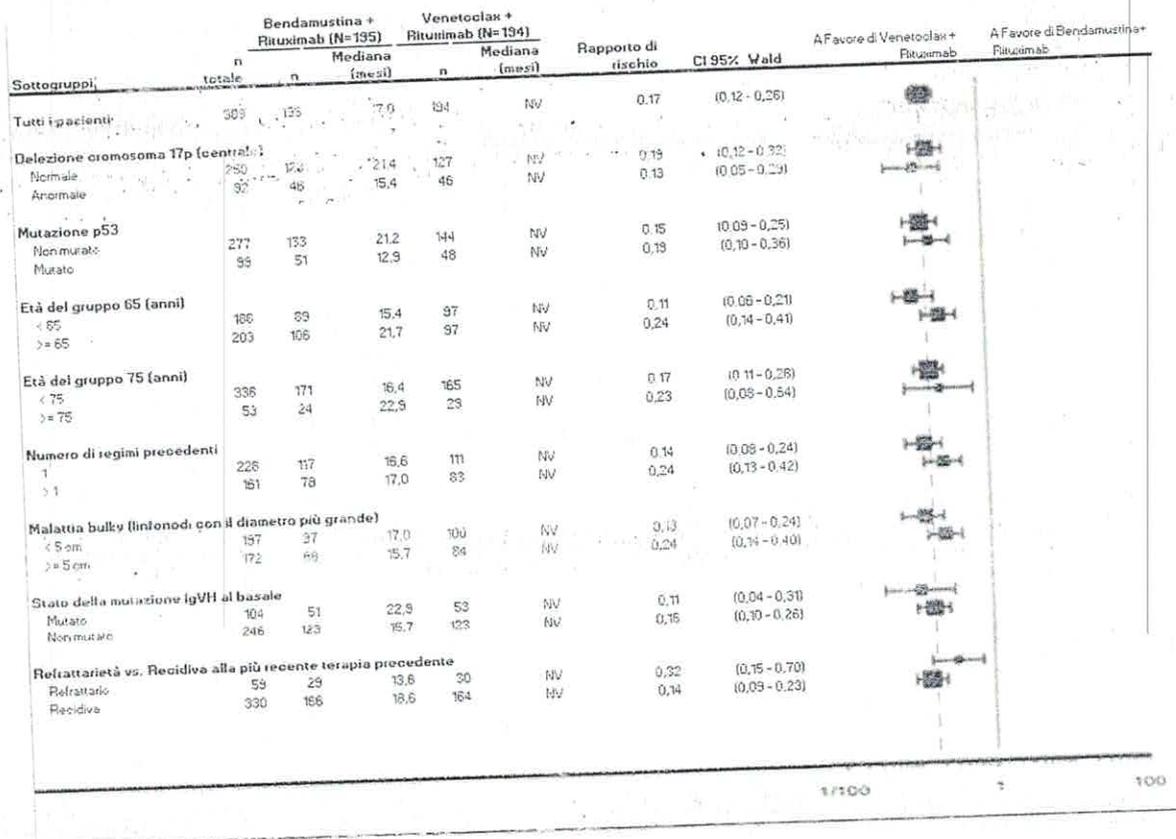
Figura 2: Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (popolazione *intent-to-treat*) nel MURANO



Risultati delle analisi dei sottogruppi

Il beneficio osservato per la PFS di venetoclax + rituximab rispetto a bendamustina + rituximab è stato osservato in modo coerente in tutti i sottogruppi di pazienti valutati, inclusa l'età (<65, ≥ 65 anni e <75, ≥ 75 anni), precedenti linee di terapia (1, > 1), malattia bulky (<5 cm, ≥ 5 cm), delezione 17p, delezione 11q, mutazione *TP53*, mutazione *IgVH* e refrattarietà rispetto a recidiva alla terapia più recente (Figura 3).

Figura 3. Forest plot della PFS valutata dallo Sperimentatore nei Sottogruppi del MURANO



Lo stato della delezione 17p è stato determinato in base ai risultati dei test di laboratorio centrali.
 L'hazard ratio non stratificato viene visualizzato sull'asse X con scala logaritmica.
 NV = non valutabile.

Venetoclax in monoterapia per il trattamento di pazienti con CLL che presentano la delezione 17p o la mutazione TP53 – studio M13-982

La sicurezza e l'efficacia di venetoclax in 107 pazienti con CLL con delezione 17p precedentemente trattati, sono state valutate in uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto (M13-982). I pazienti hanno seguito uno schema di titolazione della dose di 4-5 settimane partendo da 20 mg e aumentando a 50 mg, 100 mg, 200 mg e infine a 400 mg una volta al giorno. I pazienti hanno continuato a ricevere venetoclax 400 mg una volta al giorno fino all'osservazione di progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'età mediana era 67 anni (intervallo: 37-85 anni); il 65% dei pazienti era di sesso maschile e il 97% di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi di progressione della malattia era di 6,8 anni (intervallo: 0,1-32 anni; N=106). Il numero mediano di precedenti trattamenti anti-CLL era 2 (intervallo: 1-10 trattamenti); il 49,5% con un precedente analogo nucleosidico, il 38% con precedente rituximab e il 94% con un precedente alchilante (compreso il 33% con precedente bendamustina). Al basale, il 53% dei pazienti aveva uno o più linfonodi ≥ 5 cm e il 51% aveva ALC $\geq 25 \times 10^9/L$. Tra i pazienti, il 37% (34/91) era refrattario alla fludarabina, l'81% (30/37) aveva il gene *IgVH* non mutato e il 72% (60/83) aveva una mutazione di *TP53*. La durata mediana del trattamento al momento della valutazione era di 12 mesi (intervallo: 0-22 mesi).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta complessiva (overall response rate, ORR) valutato da un comitato di revisione indipendente (Independent Review Committee, IRC) usando le linee guida NCI-WG aggiornate del 2008 dell'IWCLL. I risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 6. I dati sull'efficacia sono stati presentati per 107 pazienti con data di cut-off 30 Aprile 2015. Altri 51 pazienti sono stati arruolati in una coorte di espansione per valutare la sicurezza. I risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore sono stati presentati per 158 pazienti con una data di cut-off successiva, 10 Giugno 2016. La durata mediana del trattamento per i 158 pazienti è stata di 17 mesi (intervallo: da 0 a 34 mesi).

Tabella 6: Risultati di efficacia nei pazienti con CLL con delezione 17p precedentemente trattati (Studio M13-982)

Endpoint	Valutazione dell'IRC (N=107) ^a	Valutazione dello sperimentatore (N=158) ^b
Data di cut-off dei dati	30 Aprile 2015	10 Giugno 2016
ORR, % (CI 95%)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,5; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, mesi, mediana (CI 95%)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (CI 95%) Stima a 12 mesi	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
Stima a 24 mesi	ND	52 (43; 61)
PFS, mesi, mediana (CI 95%)	NR	27,2 (21,9, NR)
TTR, mesi, mediana (intervallo)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)

^aUn paziente non presentava la delezione 17p.
^bInclude 51 pazienti aggiuntivi della coorte di espansione di sicurezza.
 CI = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto del midollo; DOR = durata della risposta; IRC = Independent Review Committee (comitato di revisione indipendente); nPR = PR nodulare; ND = non disponibile; NR = non raggiunto; ORR = tasso di risposta complessiva; PFS = progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); PR = remissione parziale; TTR = tempo alla prima risposta.

La malattia minima residua (minimal residual disease, MRD) è stata valutata usando citometria a flusso in 93 pazienti su 158 che hanno ottenuto remissione completa (CR), remissione completa con recupero incompleto del midollo (CRi) o remissione parziale (PR) con malattia residua limitata con il trattamento con venetoclax. La negatività per MRD era definita come un risultato inferiore a 0,0001 (<1 cellula di CLL per 10⁴ leucociti nel campione). Il 27% dei pazienti (42/158) era MRD-negativo nel sangue periferico, compresi 16 pazienti che erano MRD-negativi anche nel midollo osseo.

Venetoclax in monoterapia per il trattamento di pazienti con CLL che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B – studio M14-032

L'efficacia e la sicurezza di venetoclax in pazienti con CLL che erano stati precedentemente trattati ed avevano fallito la terapia con ibrutinib o idelalisib sono state valutate in uno studio di fase 2, in aperto, multicentrico, non randomizzato (M14-032). I pazienti hanno assunto venetoclax secondo uno schema raccomandato di titolazione della dose. I pazienti hanno continuato a ricevere venetoclax 400 mg una volta al giorno fino all'osservazione di progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Al momento del cut-off dei dati (26 Luglio 2017), erano stati arruolati e trattati con venetoclax 127 pazienti. Di questi pazienti, 91 avevano ricevuto precedentemente ibrutinib (Braccio A) e 36 avevano ricevuto precedentemente idelalisib (Braccio B). L'età mediana era 66 anni (intervallo: 28–85 anni); il 70% era di sesso maschile e il 92% di razza caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 8,3 anni (intervallo: 0,3–18,5 anni; N=96). Le aberrazioni cromosomiche erano delezione 11q (34%, 43/127), delezione 17p (40%, 50/126), mutazione di TP53 (38%, 26/68) e IgVH non mutata (78%, 72/92). Al basale, il 41% dei pazienti aveva uno o più linfonodi ≥5 cm e il 31% aveva ALC ≥25 × 10⁹/l. Il numero mediano di precedenti trattamenti oncologici era 4 (intervallo: 1–15); nei pazienti trattati con ibrutinib e 3 (intervallo: 1–11) nei pazienti trattati con idelalisib. Complessivamente il 65% dei pazienti aveva ricevuto precedentemente un analogo nucleosidico, l'86% rituximab, il 39% altri anticorpi monoclonali e il 72% un agente alchilante (inclusi 41% bendamustina). Al momento della valutazione, la durata mediana del trattamento con venetoclax era di 14,3 mesi (intervallo: 0,1–31,4 mesi).

L'endpoint primario di efficacia era la ORR in base alle linee guida NCI-WG aggiornate dell'IWCLL. Valutazioni della risposta sono state condotte dopo 8 settimane, 24 settimane e successivamente ogni 12 settimane.

Tabella 7: Risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore nei pazienti che avevano fallito il trattamento con un inibitore della via del recettore delle cellule B (Studio M14-032)

	Braccio A (fallimenti di ibrutinib) (N=91)	Braccio B (fallimenti di idelalisib) (N=36)	Totale (N=127)
ORR, % (CI 95%)	65 (54,1; 74,6)	67 (49,0; 81,4)	65 (56,4; 73,6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (CI 95%)			
Stima a 12 mesi	75 (64,7; 83,2)	80 (63,1; 90,1)	77 (68,1; 83,4)
Stima a 24 mesi	51 (36,3; 63,9)	61 (39,6; 77,4)	54 (41,8; 64,6)
PFS, mesi, mediana (CI 95%)	25 (19,2; NR)	NR (16,4; NR)	25 (19,6; NR)
OS, % (CI 95%)			
Stima a 12 mesi	91 (82,8; 95,4)	94,2 (78,6; 98,5)	92 (85,6; 95,6)
TTR, mesi, mediana (intervallo)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
Stato della delezione 17p e/o mutazione TP53			
ORR, % (CI 95%)			
Si	(n=28) 61 (45,4; 74,9)	(n=7) 58 (27,7; 84,8)	(n=35) 60 (46,6; 73,0)
No	(n=31) 69 (53,4; 81,8)	(n=17) 71 (48,9; 87,4)	(n=48) 70 (57,3; 80,1)
CI = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero incompleto del midollo; nPR = PR nodulare; NR = non raggiunto; ORR = overall response rate (tasso di risposta complessiva); OS = sopravvivenza globale; PFS = progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); PR = remissione parziale; TTR = tempo alla prima risposta.			

I dati di efficacia sono stati ulteriormente valutati da un IRC, con un ORR combinato del 70% (Braccio A: 70%; Braccio B: 69%). Un paziente (fallimento di ibrutinib) ha ottenuto remissione completa con recupero incompleto del midollo. L'ORR per i pazienti con delezione 17p e/o mutazione TP53 è stata del 72% (33/46) (CI 95%: 56,5; 84,0) nel Braccio A e del 67% (8/12) (CI 95%: 34,9; 90,1) nel Braccio B. Per i pazienti senza delezione 17p e/o mutazione TP53, l'ORR è stata del 69% (31/45) (CI 95%: 53,4; 81,8) nel Braccio A e del 71% (17/24) (CI 95%: 48,9; 87,4) nel Braccio B.

Non sono state raggiunte la mediana di OS e la DOR ad un follow-up mediano di circa 14,3 mesi per il braccio A e 14,7 mesi per il Braccio B.

Il 25% dei pazienti (32/127) era MRD-negativo nel sangue periferico, inclusi 8 pazienti che erano MRD-negativi anche nel midollo osseo.

Pazienti anziani

Dei 194 pazienti con CLL precedentemente trattati che avevano ricevuto venetoclax in associazione con rituximab, il 50% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Dei 107 pazienti valutati per l'efficacia nello studio M13-982, il 57% aveva un'età pari o superiore a 65 anni. Dei 127 pazienti valutati per l'efficacia nello studio M14-032, il 58% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Dei 296 pazienti valutati per la sicurezza in 3 studi clinici in aperto in monoterapia, il 57% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Non sono state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti anziani e quelli più giovani nello studio in combinazione con venetoclax + rituximab e negli studi in monoterapia.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Venclxyto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella CLL (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazioni orali multiple, la concentrazione plasmatica massima di venetoclax è stata raggiunta 5–8 ore dopo la dose. L'AUC allo stato stazionario di venetoclax è aumentata proporzionalmente nell'intervallo di dose di 150–800 mg. In condizioni di pasto a basso contenuto di grassi, la C_{max} media allo stato stazionario (\pm deviazione standard) di venetoclax era di $2,1 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ e l'AUC₂₄ era di $32,8 \pm 16,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ con la dose di 400 mg una volta al giorno.

Effetti dell'assunzione di cibo

La somministrazione con un pasto a basso contenuto di grassi aumenta l'esposizione a venetoclax di circa 3,4 volte e la somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi aumenta l'esposizione a venetoclax di 5,1–5,3 volte rispetto a condizioni di digiuno. Si raccomanda di somministrare venetoclax durante un pasto (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Venetoclax si lega estesamente alle proteine plasmatiche umane, con una frazione non legata nel plasma $<0,01$ in un intervallo di concentrazione di 1–30 μM (0,87–26 $\mu\text{g/ml}$). Il rapporto medio sangue/plasma è di 0,57. Il volume apparente di distribuzione (V_{dss}/F) di venetoclax stimato nella popolazione varia nell'intervallo 256–321 L nei pazienti.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che venetoclax è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4 del citocromo P450. M27 è stato identificato come un metabolita maggiore nel plasma, con un'attività inibitoria contro BCL-2 almeno 58 volte inferiore rispetto a venetoclax *in vitro*.

Studi di interazione in vitro

Co-somministrazione con substrati del CYP e UGT

Studi *in vitro* hanno indicato che venetoclax non è un inibitore né un induttore del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 alle concentrazioni clinicamente rilevanti. Venetoclax è un debole inibitore del CYP2C8, CYP2C9 e UGT1A1 *in vitro*, ma non si prevede provochi una inibizione clinicamente rilevante. Venetoclax non è un inibitore di UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7.

Co-somministrazione con substrati/inibitori di trasportatori

Venetoclax è un substrato di P-gp e BCRP nonché un inibitore di P-gp e BCRP e un debole inibitore di OATP1B1 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Non si prevede che venetoclax inibisca OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K alle concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale di venetoclax stimata nella popolazione è stata di circa 26 ore. Venetoclax presenta un accumulo minimo, con un tasso di accumulo di 1,30–1,44. Dopo una singola somministrazione orale di 200 mg di venetoclax radiomarcato con [¹⁴C] a soggetti sani, $>99,9\%$ della dose è stato recuperato nelle feci e $<0,1\%$ della dose è stato escreto nell'urina entro 9 giorni. Venetoclax immutato rappresentava il 20,8% della dose radioattiva somministrata escretata nelle feci. La farmacocinetica di venetoclax non cambia nel tempo.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione che ha incluso 219 soggetti con lieve compromissione renale ($\text{ClCr} \geq 60$ e < 90 ml/min), 86 soggetti con compromissione renale moderata ($\text{ClCr} \geq 30$ e < 60 ml/min) e 217 soggetti con funzione renale normale ($\text{ClCr} \geq 90$ ml/min), le esposizioni a venetoclax in soggetti con compromissione renale lieve o moderata sono simili a quelle dei pazienti con funzione renale normale. La farmacocinetica di venetoclax non è stata studiata in soggetti con grave compromissione renale ($\text{ClCr} < 30$ ml/min) o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione che ha incluso 74 soggetti con compromissione epatica lieve, 7 soggetti con compromissione epatica moderata e 442 soggetti con funzione epatica normale, le esposizioni a venetoclax sono simili nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata e con funzione epatica normale. La compromissione epatica lieve era definita come bilirubina totale normale e aspartato transaminasi (AST) maggiore del limite superiore del valore normale (upper limit of normal, ULN) o bilirubina totale $> 1,0$ – $1,5$ volte ULN, la compromissione epatica moderata come bilirubina totale $> 1,5$ – $3,0$ volte ULN e la compromissione epatica grave come bilirubina totale $> 3,0$ ULN.

In uno studio sulla compromissione epatica, la C_{max} e l' AUC di venetoclax in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A; $n=6$) o moderata (Child-Pugh B; $n=6$) erano simili a quelle in soggetti con funzione epatica normale, dopo che avevano ricevuto una dose singola di venetoclax di 50 mg. Nei soggetti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C; $n=5$), la C_{max} media di venetoclax era simile a quella in soggetti con funzione epatica normale, tuttavia l' AUC_{inf} di venetoclax era in media 2,7 volte maggiore (intervallo: da nessun cambiamento a 5 volte maggiore) rispetto all' AUC_{inf} di venetoclax in soggetti con funzione epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Effetto di età, sesso e peso

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, età, sesso e peso non hanno alcun effetto sulla clearance di venetoclax.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le tossicità osservate negli studi sugli animali con venetoclax includevano riduzioni dose-dipendenti dei linfociti e della massa eritrocitaria. Entrambi gli effetti erano reversibili dopo l'interruzione della somministrazione di venetoclax, con recupero dei linfociti 18 settimane dopo il trattamento. Erano interessate sia le cellule B sia le cellule T, ma le diminuzioni più significative si sono verificate nelle cellule B.

Venetoclax ha inoltre provocato necrosi di singole cellule in vari tessuti, compresi la colecisti e il pancreas esocrino, senza evidenze di distruzione dell'integrità del tessuto o disfunzione d'organo; questi risultati erano di entità da minima a lieve.

Dopo circa 3 mesi di somministrazione quotidiana nei cani, venetoclax ha provocato un progressivo scolorimento bianco del pelo, a causa della perdita del pigmento melanina nei peli.

Cancerogenicità/Genotossicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con venetoclax.

Venetoclax non era genotossico nel test di mutagenicità batterica, nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* e nel test *in vivo* del micronucleo nel topo. Il metabolita M27 è risultato negativo per genotossicità nei test di mutagenicità batterica e aberrazione cromosomica.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità negli studi sulla fertilità e negli studi sulle fasi precoci dello sviluppo embrionale in topi maschi e femmine. In studi di tossicità generale nei cani, è stata osservata tossicità testicolare (perdita di cellule germinali) ad esposizioni di 0,5–18 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata. La reversibilità di questi risultati non è stata dimostrata.

Negli studi dello sviluppo embrio-fetale nei topi, venetoclax è stato associato ad un aumento della perdita post-impianto e a una riduzione del peso corporeo fetale a esposizioni pari a 1,1 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata. Nei conigli venetoclax ha determinato tossicità materna, ma non tossicità fetale a esposizioni pari a 0,1 volte l'esposizione (AUC) raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)
Silice colloidale anidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Sodio stearil fumarato
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

Film di rivestimento

Ossido di ferro giallo (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)
Silice colloidale anidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Sodio stearil fumarato
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

Film di rivestimento

Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Copovidone (K 28)
Silice colloidale anidra (E551)
Polisorbato 80 (E433)
Sodio stearil fumarato
Calcio fosfato dibasico anidro (E341 (ii))

Film di rivestimento

Ossido di ferro giallo (E172)
Polivinil alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Venclyxto 10 mg compresse rivestite con film
2 anni.

Venclyxto 50 mg compresse rivestite con film
2 anni.

Venclyxto 100 mg compresse rivestite con film
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Venclyxto compresse rivestite con film sono fornite in blister in lamina di alluminio/PVC/PE/PCTFE contenenti 1, 2 o 4 compresse rivestite con film.

Venclyxto compresse da 10 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 10 o 14 compresse (in blister da 2 compresse).

Venclyxto compresse da 50 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 5 o 7 compresse (in blister da 1 compressa).

Venclyxto compresse da 100 mg

Le compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti 7 compresse (in blister da 1 compressa) o 14 compresse (in blister da 2 compresse); oppure in una confezione multipla contenente 112 compresse (4 x 28 compresse (in blister da 4 compresse)).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 compresse)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 compresse)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 compresse)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 compresse)
EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 compresse)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 compresse)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 Dicembre 2016
Data del rinnovo più recente: 6 Settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2019

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

L'indicazione Terapeutica 'Venlyxto in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (CLL – chronic lymphocytic leukaemia) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente' approvata con Decisione della Commissione Europea del 29/10/2018 non è ancora rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale.

all. n. 5 his
roundcube 

Oggetto **Richiesta offerta farmaco VENCLYXTO
confezione da 112 cpr**
Mittente <provveditorato@ospedale.caserta.it>
Destinatario <accettazionefarmacia@ospedale.caserta.it>
Data 15/01/2020 13:38

- CCF_000233.pdf (~14 MB)

Alla C.A. dott. Marzano

Si rimette l'offerta in oggetto per la preventiva valutazione di conformità.
Restasi in attesa di riscontro.

UOC Provveditorato ed Economato

|

IL IMMO *

Oggetto **Richiesta Vidaza**
 Mittente <provveditorato@ospedale.caserta.it>
 Destinatario <mpetrizzo@celgene.com>
 Data 15/01/2020 16:49



- CCF_000846.pdf (~1,5 MB)

Si trasmette nuovamente la richiesta in oggetto come concordato per le vie brevi con la S.V.

IL RECAPITO TELEFONICO USUFRUIBILE E' IL SEGUENTE: 0823232633

* Come da contatto
 telefoni del Direttore
 Frigeri

15/01/2020
 ME

Oggetto **Successful Mail Delivery Report**
Mittente <MAILER-DAEMON@web19.ectaon.it>
Destinatario <provveditorato@ospedale.caserta.it>
Data 15/01/2020 16:49



- Delivery report (~442 B)

This is the mail system at host web19.ectaon.it.

Your message was successfully delivered to the destination(s) listed below. If the message was delivered to mailbox you will receive no further notifications. Otherwise you may still receive notifications of mail delivery errors from other systems.

The mail system

<mpetrizzo@celgene.com>: delivery via
mxa-00183501.gslb.pphosted.com[67.231.157.38]:25: 250 2.0.0 2xj58m0602-1
Message accepted for delivery

Reporting-MTA: dns; web19.ectaon.it
X-Postfix-Queue-ID: D48C82129E
X-Postfix-Sender: rfc822; provveditorato@ospedale.caserta.it
Arrival-Date: Wed, 15 Jan 2020 15:49:15 +0000 (UTC)

Final-Recipient: rfc822; mpetrizzo@celgene.com
Original-Recipient: rfc822;mpetrizzo@celgene.com
Action: relayed
Status: 2.0.0
Remote-MTA: dns; mxa-00183501.gslb.pphosted.com
Diagnostic-Code: smtp; 250 2.0.0 2xj58m0602-1 Message accepted for delivery

Return-Path: <provveditorato@ospedale.caserta.it>
Received: from webmail.ospedale.caserta.it (localhost.localdomain [IPv6:::1])
by web19.ectaon.it (Postfix) with ESMTPSA id D48C82129E
for <mpetrizzo@celgene.com>; Wed, 15 Jan 2020 15:49:15 +0000 (UTC)
DKIM-Signature: v=1; a=rsa-sha256; c=relaxed/relaxed; d=ospedale.caserta.it;
s=default; t=1579103358;
bh=sACVzii6SiAAED+wL/KCPlileAU/WD/FEVkpTRSoYB4=; h=From:To:Subject;
b=p:eA9npYtkxNpaToX5YYZHkK8WvGNkIj1ZEAb2ole2MnNnzXgloUhwolk12/vFu94
gV7ENGwbWp9Mj1sohwXnpapJ3jL45xzqR5W2kGcvAvTGned5NP/gVC2nPRWr3I7Uu
Sqp/dF1Zoe8WtH7/YRkDBrfr7MzOwZucGGvIDA=
Authentication-Results: vps1716111.vs.server-hosting.expert;
spf=pass (sender IP is ::1) smtp.mailfrom=provveditorato@ospedale.caserta.it
smtp.helo=webmail.ospedale.caserta.it
Received-SPF: pass (vps1716111.vs.server-hosting.expert: connection is authenticated)
MIME-Version: 1.0
Content-Type: multipart/mixed;
boundary="=_a5e84fcd5f97e7e15a9dfelb0b5db2e4"
Date: Wed, 15 Jan 2020 16:49:15 +0100
From: provveditorato@ospedale.caserta.it
To: mpetrizzo@celgene.com
Subject: Richiesta Vidazà
Return-Receipt-To: provveditorato@ospedale.caserta.it
Disposition-Notification-To: provveditorato@ospedale.caserta.it
Message-ID: <b88c96e27e52bb2fa3f853ebe40318ce@ospedale.caserta.it>
X-Sender: provveditorato@ospedale.caserta.it
User-Agent: Roundcube Webmail/1.3.10
X-PPP-Message-ID: <20200115154917.18284.9947@vps1716111.vs.server-hosting.expert>
X-PPP-Vhost: ospedale.caserta.it

Oggetto **Fwd: [EXTERNAL] POSTA CERTIFICATA: Richiesta offerta farmaco Vidaza**

Mittente <provveditorato@ospedale.caserta.it>

Destinatario <farmacia@ospedale.caserta.it>

Data 16/01/2020 10:48



le d. se Hersano

mi richiede

di iscrivere

accettando farmacia

ospedale

caserta

- mail Celgene Srl.pdf (~18 MB)

Si inoltra la seguente mail per la verifica di conformità.
Si resta in attesa.

U.P.C. Provveditorato ed Economato

----- Messaggio originale -----

Oggetto: Fwd: [EXTERNAL] POSTA CERTIFICATA: Richiesta offerta farmaco Vidaza

Data: 16/01/2020 10:01

Mittente: Mariantonietta Petrizzo <mpetrizzo@celgene.com>

Destinatario: "provveditorato@ospedale.caserta.it" <provveditorato@ospedale.caserta.it>

Mi dia conferma per favore

Inviato da iPhone

Inoltra messaggio inoltrato:

16/01/2020

ME

Da: "Per conto di: gare.celgene@pec.it" <posta-certificata@pec.aruba.it>

Data: 15 gennaio 2020 18:09:43 CET

A: "provveditorato@ospedale.caserta.it" <provveditorato@ospedale.caserta.it>

Cc: Mariantonietta Petrizzo <mpetrizzo@celgene.com>, Marinella Genovesi <mgenovesi@celgene.com>, Greta Molaro <gmolaro@celgene.com>

Oggetto: [EXTERNAL] POSTA CERTIFICATA: Richiesta offerta farmaco Vidaza

Rispondi a: gare.celgene@pec.it

naio

procedere

all'istituto

ME

Messaggio di posta certificata

MESSAGGIO DI POSTA CERTIFICATA

Il giorno 15/01/2020 alle ore 18:09:24 (+0100) il messaggio "Richiesta offerta farmaco Vidaza" è stato inviato da "gare.celgene@pec.it" indirizzato a: gmolaro@celgene.com mgenovesi@celgene.com mpetrizzo@celgene.com provveditorato@ospedale.caserta.it

Il messaggio originale è incluso in allegato.

Identificativo messaggio: opec292.20200115180924.14106.839.1.67@pec.aruba.it

all. 7 his

Oggetto **Fwd: [EXTERNAL] POSTA CERTIFICATA: Richiesta offerta farmaco Vidaza**
 Mittente **Mariantonietta Petruzzo <mpetrizzo@celgene.com>**
 Destinatario **provveditorato@ospedale.caserta.it
<provveditorato@ospedale.caserta.it>**
 Data **16/01/2020 10:01**

roundcube
 all. M. F

- daticert.xml (~1 KB)
- ATT00001.htm (~226 B)
- Parte 4.eml (~1,3 MB)
- 09.20_CE_A.O._S._ANNA_E_S._SEBASTIANO_OFFERTA_VIDAZA.pdf (~179 KB)
- 09.20_CE_A.O._S._ANNA_E_S._SEBASTIANO_OFFERTA_VIDAZA.pdf.p7m (~181 KB)
- RCP_Vidaza_.pdf (~300 KB)
- RCP_Vidaza_.pdf.p7m (~303 KB)
- ATT00002.htm (~178 B)

Mi dia conferma per favore

Inviato da iPhone

Inizio messaggio inoltrato:

Da: "Per conto di: gare.celgene@pec.it" <posta-certificata@pec.aruba.it>
Data: 15 gennaio 2020 18:09 CEST
A: "provveditorato@ospedale.caserta.it" <provveditorato@ospedale.caserta.it>
Cc: Mariantonietta Petruzzo <mpetrizzo@celgene.com>, Marinella Genovesi <mgenovesi@celgene.com>, Greta Molaro <gmolaro@celgene.com>
Oggetto: [EXTERNAL] POSTA CERTIFICATA: Richiesta offerta farmaco Vidaza
Rispondi a: gare.celgene@pec.it

Messaggio di posta certificata

Il giorno 15/01/2020 alle ore 18:09:24 (+0100) il messaggio "Richiesta offerta farmaco Vidaza" è stato inviato da "gare.celgene@pec.it" indirizzato a:

gmolaro@celgene.com mgenovesi@celgene.com mpetrizzo@celgene.com
 provveditorato@ospedale.caserta.it

Il messaggio originale è incluso in allegato.

Identificativo messaggio: opec292.20200115180924.14106.839.1.67@pec.aruba.it

Oggetto **Richiesta offerta farmaco Vidaza**
 Mittente **gare.celgene@pec.it <gare.celgene@pec.it>**
 Destinatario **<provveditorato@ospedale.caserta.it>**
 Cc **Mariantonietta Petruzzo <mpetrizzo@celgene.com>, Marinella Genovesi <mgenovesi@celgene.com>, Greta Molaro <gmolaro@celgene.com>**
 Data **15/01/2020 18:09**

Spett.le Ente,
 a seguito della Vs gentile richiesta, con la presente siamo a inviare la documentazione di cui all'oggetto.

Rimaniamo a disposizione
 Cordialmente
 Ufficio Gare
 Celgene S.r.l.
 Via Mike Bongiorno 13, 20124 Milan, Italy
 Tel. +39 02 91434100 - 02 91434259/370
 Fax +39 02 91434 235

Veruse
 M. F



Spett.le
A.O. S. ANNA E S. SEBASTIANO
Via Palasciano snc
81100 CASERTA - CE

Milano, 15/01/2020
Prot.N. 09.20/off

OGGETTO: CONDIZIONI ECONOMICHE DI ACQUISTO PER LA SPECIALITÀ MEDICINALE VIDAZA®

In riferimento alla Vs richiesta, la sottoscritta Dott.ssa Roberta Rondena, nata a Cuggiono (MI) il 12/11/1970, residente in via Marghera, 18, Milano (MI), Codice Fiscale RNDRT70S52D198M, in qualità di Procuratore Speciale, della società Celgene s.r.l. sede legale in Via Mike Bongiorno n° 13, 20124 Milano, C.F./P. IVA 04947170967, iscritta all'Ufficio Registro delle Imprese presso la C.C.I.A.A. di Milano al n. 04947170967 dal 25/07/2005 - Partizione P.E.A. n. 1773324, a nome e per conto della Società, Vi sottopone le proprie condizioni offerte per la seguente specialità medicinale:

Principio attivo: Azacitidina

VIDAZA® 1FLAC 25 MG/ML 100 MG

Confezione da: 1 flacone 100 MG

A.I.C.: 038996017 /E - ATC: L01BC07

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo al pubblico a confezione (IVA inclusa): € 584,24
(cinquecentottantaquattro,ventiquattro)

Prezzo al pubblico unitario (IVA inclusa): € 584,24 (cinquecentottantaquattro,ventiquattro)

Prezzo ex factory a confezione (IVA esclusa): € 354,00 (trecentocinquantaquattro,zerozero)

Prezzo ex factory unitario (IVA esclusa): € 354,00 (trecentocinquantaquattro,zerozero)

Prezzo ex factory a confezione al netto delle riduzioni temporanee di legge (IVA esclusa):
€ 319,48 (trecentodiciannove,quarantotto)

Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali: : 0,00% (zero
per cento)

Prezzo offerto a confezione, equivalente al prezzo massimo di cessione (IVA esclusa): € 319,48 (trecentodiciannove,quarantotto)

**Prezzo offerto unitario, equivalente al prezzo massimo di cessione (IVA esclusa):
€ 319,48 (trecentodiciannove,quarantotto)**

* * *

IVA come per legge.

Il Riassunto della Caratteristiche del Prodotto (RCP) è disponibile al seguente link:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_it.pdf

16.01.20
Prodotto e confezionato
@



Si comunica inoltre che verrà applicato un cost sharing come da condizioni negoziali.

Con i migliori saluti

Celgene S.r.l.
Dott.ssa Roberta Rondena
Procuratore Speciale
peciale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vidaza 25 mg/mL polvere per sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di azacitidina. Dopo la ricostituzione, ciascun mL di sospensione contiene 25 mg di azacitidina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione iniettabile.

Polvere bianca liofilizzata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vidaza è indicato per il trattamento di pazienti adulti-non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) con:

- sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS),
- leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo,
- leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS),
- LMA con blasti midollari > 30% secondo la classificazione dell'OMS.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vidaza deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego di agenti chemioterapici. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici contro nausea e vomito.

Posologia

La dose iniziale raccomandata per il primo ciclo di trattamento di tutti i pazienti, indipendentemente dai valori ematologici di laboratorio al basale, è di 75 mg/m² di superficie corporea, iniettata per via sottocutanea, ogni giorno per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni).

Si raccomanda un trattamento minimo di 6 cicli. Il trattamento deve proseguire fino a che il paziente continui a trarne vantaggio o fino alla progressione della malattia.

I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio della risposta/tossicità ematologica e della tossicità renale (vedere paragrafo 4.4); può rendersi necessario rimandare l'inizio del ciclo successivo o ridurre la dose come descritto di seguito.

Indagini di laboratorio

Prima di iniziare la terapia e prima di ogni ciclo di trattamento devono essere condotti i test per la funzionalità epatica, la creatinina sierica e il bicarbonato sierico. Un emocromo completo deve essere effettuato prima di iniziare la terapia e quando necessario per monitorare la risposta e la tossicità; in ogni caso, almeno prima di ogni ciclo di trattamento.

Aggiustamento della dose dovuto a tossicità ematologica

La tossicità ematologica è definita dalla conta (emocromo) più bassa riscontrata in un determinato ciclo (nadir) se le piastrine sono $\leq 50,0 \times 10^9/L$ e/o la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è $\leq 1 \times 10^9/L$.

Il recupero è definito come un aumento (rispetto alla conta al nadir) della/e linea/e cellulare/i interessata/e dalla tossicità ematologica pari almeno alla metà della differenza tra conta al nadir e conta al basale più la conta al nadir (vale a dire emocromo al recupero \geq conta al nadir + $(0,5 \times [\text{conta al basale} - \text{conta al nadir}]$).

Pazienti che presentano al basale valori di emocromo non ridotti (vale a dire leucociti $\geq 3,0 \times 10^9/L$, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o piastrine $\geq 75,0 \times 10^9/L$) prima del primo trattamento

Qualora si riscontri tossicità ematologica in seguito al trattamento con Vidaza, il successivo ciclo terapeutico deve essere posticipato fino al recupero della conta piastrinica e dell'ANC. Se si ottiene un recupero entro 14 giorni, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni, la dose deve essere ridotta come riportato nella tabella seguente. Dopo l'aggiustamento della dose, la durata del ciclo deve essere nuovamente pari a 28 giorni.

Conte al nadir		% della dose al ciclo successivo, se non si è ottenuto un recupero* entro 14 giorni
ANC ($\times 10^9/L$)	Piastrine ($\times 10^9/L$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Recupero = conte \geq conta al nadir + $(0,5 \times [\text{conta al basale} - \text{conta al nadir}]$)

Pazienti che presentano al basale valori di emocromo ridotti (vale a dire leucociti $< 3,0 \times 10^9/L$ o ANC $< 1,5 \times 10^9/L$ o piastrine $< 75,0 \times 10^9/L$) prima del primo trattamento

Dopo il trattamento con Vidaza, se la riduzione di leucociti, ANC o piastrine rispetto ai valori precedenti il trattamento è $\leq 50\%$, oppure superiore al 50% ma con un miglioramento della differenziazione di qualsiasi linea cellulare, il ciclo successivo non deve essere posticipato e non deve essere condotto alcun aggiustamento della dose.

Se la riduzione di leucociti, ANC o piastrine rispetto ai valori precedenti il trattamento è superiore al 50%, senza alcun miglioramento nella differenziazione della linea cellulare, il successivo ciclo terapeutico con Vidaza deve essere posticipato fino al recupero della conta piastrinica e dell'ANC. Se si ottiene un recupero entro 14 giorni, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni, la cellularità midollare deve essere determinata. Se la cellularità midollare è $> 50\%$ non deve essere effettuato alcun aggiustamento della dose. Se la cellularità midollare è $\leq 50\%$, il trattamento deve essere posticipato e la dose deve essere ridotta come riportato nella tabella seguente:

Cellularità midollare	% della dose al ciclo successivo se non si è ottenuto un recupero* entro 14 giorni	
	Recupero* ≤ 21 giorni	Recupero* > 21 giorni
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Recupero = conte \geq conta al nadir + $(0,5 \times [\text{conta al basale} - \text{conta al nadir}]$)

Dopo l'aggiustamento della dose, la durata del ciclo deve essere nuovamente pari a 28 giorni.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose specifico negli anziani. Dal momento che i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzionalità renale ridotta, può essere utile il monitoraggio della funzionalità renale.

Pazienti con compromissione renale

Azacidina può essere somministrata a pazienti con compromissione renale senza alcun aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). Qualora si verificassero riduzioni inspiegabili dei livelli di bicarbonato sierico fino a meno di 20 mmol/L, la dose deve essere ridotta del 50% nel ciclo successivo. In caso di aumenti inspiegabili della creatinina sierica o del valore dell'azoto ureico nel sangue (BUN) ≥ 2 volte ai valori al basale e al limite superiore della norma (ULN), il ciclo successivo deve essere posticipato fino a che i valori non siano tornati alla norma o ai valori al basale e la dose deve essere ridotta del 50% nel ciclo di trattamento successivo (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con severa compromissione epatica d'organo devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per gli eventi avversi. Non si raccomanda alcuna modifica specifica della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica prima dell'inizio del trattamento; le successive modifiche della dose devono basarsi sui valori ematologici di laboratorio. Vidaza è controindicato nei pazienti con tumori epatici maligni in stadio avanzato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vidaza nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La soluzione ricostituita di Vidaza deve essere iniettata per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome. Le sedi di iniezione devono essere alternate a rotazione. Le iniezioni successive devono essere somministrate a distanza di almeno 2,5 cm dalla sede precedente e mai in aree sensibili, livide, arrossate o indurite.

Dopo la ricostituzione, la sospensione non deve essere filtrata. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tumori epatici maligni in stadio avanzato (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità ematologica

Il trattamento con azacidina è associato ad anemia, neutropenia e trombocitopenia, in particolare durante i primi 2 cicli (vedere paragrafo 4.8). Un emocromo completo deve essere effettuato quando necessario per monitorare la risposta e la tossicità; in ogni caso almeno prima di ogni ciclo di trattamento. Dopo la somministrazione della dose raccomandata per il primo ciclo, la dose per i cicli successivi deve essere ridotta o la somministrazione ritardata in base alle conte al nadir e alla risposta ematologica (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili. I pazienti e i medici devono anche prestare attenzione ai segni e ai sintomi di emorragia.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione epatica. Nei pazienti con elevata massa tumorale dovuta a metastasi, sono stati riferiti coma epatico progressivo e decesso durante il trattamento con azacitidina, in particolare nei pazienti con albumina sierica al basale < 30 g/L. Azacitidina è controindicata nei pazienti con tumori epatici maligni in stadio avanzato (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Nei pazienti trattati con azacitidina per via endovenosa in associazione con altri agenti chemioterapici sono state riferite anomalie renali, che possono andare da un aumento della creatinina sierica fino all'insufficienza renale e al decesso. Inoltre, 5 soggetti con leucemia mieloide cronica (LMC) trattati con azacitidina ed etoposide hanno sviluppato acidosi tubulare renale, definita come calo del bicarbonato sierico a valori < 20 mmol/L in associazione con urine alcaline e ipopotassiemia (potassio sierico < 3 mmol/L). Qualora si verificassero riduzioni inspiegabili dei livelli di bicarbonato sierico (< 20 mmol/L) o aumenti della creatinina sierica o del BUN, la dose deve essere ridotta o la somministrazione ritardata (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente al medico curante la comparsa di oliguria e anuria.

Sebbene non siano state osservate differenze clinicamente rilevanti nella frequenza delle reazioni avverse tra i soggetti con funzionalità renale normale rispetto a coloro con compromissione renale, i pazienti con compromissione renale devono essere sottoposti a stretto monitoraggio della tossicità, in quanto azacitidina e/o i suoi metaboliti sono escreti principalmente tramite i reni (vedere paragrafo 4.2).

Indagini di laboratorio

Prima di iniziare la terapia e prima di ogni ciclo di trattamento devono essere condotti i test per la funzionalità epatica, la creatinina sierica e il bicarbonato sierico. Un emocromo completo deve essere effettuato prima di iniziare la terapia e quando necessario per monitorare la risposta e la tossicità; in ogni caso, almeno prima di ogni ciclo di trattamento, vedere anche paragrafo 4.8.

Patologia cardiaca e polmonare

I pazienti con anamnesi di severa insufficienza cardiaca congestizia, patologia cardiaca clinicamente instabile o patologia polmonare sono stati esclusi dagli studi di registrazione *pivotal* (AZA PH GL 2003 CL 001 e AZA-AML-001); pertanto, in questi pazienti la sicurezza e l'efficacia di azacitidina non sono state accertate. I dati recenti di uno studio clinico in pazienti con anamnesi nota di patologia cardiovascolare o polmonare hanno mostrato un aumento significativo dell'incidenza di eventi cardiaci con azacitidina (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda pertanto cautela nella prescrizione di azacitidina a questi pazienti. Deve essere presa in considerazione una valutazione cardiopolmonare prima e durante il trattamento.

Fascite necrotizzante

Sono stati osservati casi di fascite necrotizzante, anche con esito fatale, in pazienti trattati con Vidaza. La terapia con Vidaza deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano fascite necrotizzante, e deve essere immediatamente istituito un trattamento appropriato.

Sindrome da lisi tumorale

I pazienti a rischio di sindrome da lisi tumorale sono quelli con massa tumorale elevata prima del trattamento. Si raccomanda di monitorare attentamente tali pazienti e di adottare le precauzioni appropriate.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In base ai dati *in vitro*, il metabolismo di azacitidina non appare mediato dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), dalle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT), sulfotransferasi (SULT) e glutatione transferasi (GST); le interazioni *in vivo* correlate a questi enzimi metabolizzanti sono pertanto considerate improbabili.

Sono improbabili effetti clinicamente significativi di azacitidina sugli enzimi del citocromo P450 sia in senso inibitorio che induttivo (vedere paragrafo 5.2).

Non sono stati effettuati studi clinici formali di interazione di azacitidina con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili e gli uomini devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di azacitidina in donne in gravidanza. Gli studi condotti su topi hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi su animali e del suo meccanismo di azione, azacitidina non deve essere usata durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità. Per ogni caso specifico, i vantaggi del trattamento devono essere valutati in rapporto ai possibili rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se azacitidina/metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa delle reazioni avverse potenzialmente gravi a carico del bambino allattato, l'allattamento con latte materno è controindicato durante la terapia con azacitidina.

Fertilità

Non sono disponibili dati nella specie umana sugli effetti di azacitidina sulla fertilità. Negli animali sono state documentate reazioni avverse sulla fertilità maschile con l'uso di azacitidina (vedere paragrafo 5.3). I pazienti di sesso maschile devono essere istruiti in merito alla necessità di non procreare durante il trattamento e di fare uso di contraccettivi efficaci durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti di sesso maschile devono essere invitati a richiedere informazioni sulla conservazione dello sperma.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Azacitidina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Con l'uso di azacitidina è stato osservato affaticamento. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di guida di veicoli o uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Popolazione adulta con SMD, LMMC e LMA (20-30% di blasti midollari)

Reazioni avverse considerate eventualmente o probabilmente correlate alla somministrazione di Vidaza si sono verificate nel 97% dei pazienti.

Le reazioni avverse gravi più comuni riscontrate nello studio *pivotal* (AZA PH GL 2003 CL 001) hanno incluso neutropenia febbrile (8,0%) e anemia (2,3%), che sono state riferite anche negli studi di supporto (CALGB 9221 e CALGB 8921). Altre reazioni avverse gravi riportate durante questi 3 studi hanno incluso infezioni quali sepsi neutropenica (0,8%) e polmonite (2,5%) (alcune ad esito fatale),

trombocitopenia (3,5%), reazioni di ipersensibilità (0,25%) ed eventi emorragici (ad es. emorragia cerebrale [0,5%], emorragia gastrointestinale [0,8%] ed emorragia endocranica [0,5%]).

Le reazioni avverse più comunemente osservate con il trattamento con azacitidina sono state reazioni ematologiche (71,4%) comprendenti trombocitopenia, neutropenia e leucopenia (generalmente di grado 3-4), eventi gastrointestinali (60,6%) comprendenti nausea e vomito (generalmente di grado 1-2) o reazioni in corrispondenza della sede di somministrazione (77,1%; generalmente di grado 1-2).

Popolazione adulta di età pari o superiore a 65 anni affetta da LMA con blasti midollari > 30%

Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 10\%$) riscontrate nello studio AZA-AML-001 all'interno del braccio di trattamento con azacitidina hanno incluso neutropenia febbrile (25,0%), polmonite (20,3%) e piressia (10,6%). Altre reazioni avverse gravi meno frequentemente segnalate nel braccio di trattamento con azacitidina hanno incluso sepsi (5,1%), anemia (4,2%), sepsi neutropenica (3,0%), infezione del tratto urinario (3,0%), trombocitopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), cellulite (2,1%), capogiri (2,1%) e dispnea (2,1%).

Le reazioni avverse più comunemente segnalate ($\geq 30\%$) con il trattamento con azacitidina sono state eventi gastrointestinali, inclusa costipazione (41,9%), nausea (39,8%) e diarrea (36,9%) (di solito di grado 1-2), patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione incluse piressia (37,7%, di solito di grado 1-2) ed eventi ematologici, comprendenti neutropenia febbrile (32,2%) e neutropenia (30,1%) (di solito di grado 3-4).

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella 1 contiene le reazioni avverse associate al trattamento con azacitidina, derivate dai principali studi clinici condotti nelle SMD e nell'LMA e dalla sorveglianza post-marketing.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono riportate nella tabella seguente secondo la frequenza più elevata osservata in uno qualsiasi degli studi clinici principali.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate nei pazienti con SMD o LMA trattati con azacitidina (studi clinici e post-marketing)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	polmonite* (inclusa quella batterica, virale e micotica), rinofaringite	sepsi* (inclusa quella batterica, virale e micotica), sepsi neutropenica*, infezione delle vie respiratorie (incluse infezione delle vie respiratorie superiori e bronchite), infezione delle vie urinarie, cellulite, diverticolite, infezione			fascite necrotizzante*

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		micotica orale, sinusite, faringite, rinite, herpes simplex, infezione della cute			
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia febbrile*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	pancitopenia*, insufficienza midollare			
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	anoressia, diminuzione dell'appetito, ipokaliemia	disidratazione		sindrome da lisi tumorale	
Disturbi psichiatrici	insonnia	stato confusionale, ansia			
Patologie del sistema nervoso	capogiro, cefalea	emorragia endocranica*, sincope, sonnolenza, letargia			
Patologie dell'occhio		emorragia oculare, emorragia congiuntivale			
Patologie cardiache		versamento pericardico	pericardite		
Patologie vascolari		ipotensione*, ipertensione, ipotensione ortostatica, ematoma			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea, epistassi	versamento pleurico, dispnea da sforzo, dolore faringolaringeo		malattia polmonare interstiziale	
Patologie gastrointestinali	diarrea, vomito, costipazione, nausea, dolore addominale (incluso fastidio all'addome superiore)	emorragia gastrointestinale* (inclusa emorragia della bocca), emorragia emorroidaria, stomatite, emorragia gengivale,			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		dispepsia			
Patologie epatobiliari			insufficienza epatica*, coma epatico progressivo		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	petecchie, prurito (anche generalizzato), eruzione cutanea, ecchimosi	porpora, alopecia, orticaria, eritema, eruzione cutanea maculare	dermatosi neutrofila febbrile acuta, pioderma gangrenoso		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, dolore muscoloscheletrico (inclusi dolore dorsale, dolore osseo e dolore agli arti)	spasmi muscolari, mialgia			
Patologie renali e urinarie		insufficienza renale*, ematuria, aumento della creatinina sierica	acidosi tubolare renale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia*, affaticamento, astenia, dolore toracico, eritema nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione, reazione (non specificata) nella sede di iniezione	lividi, ematoma, indurimento, eruzione cutanea, prurito, infiammazione, alterazione del colore, nodulo ed emorragia (in sede di iniezione), malessere, brividi, emorragia in sede di catetere		Necrosi nella sede di iniezione	
Esami diagnostici	riduzione del peso corporeo				

*= sono stati riportati rari casi a esito fatale

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse ematologiche

Le reazioni avverse ematologiche riportate più comunemente ($\geq 10\%$) in associazione al trattamento con azacitidina comprendono anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febbrile e leucopenia, generalmente di grado 3 o 4. Il rischio che si verifichino tali eventi è maggiore nei primi 2 cicli, dopo i quali si manifestano con frequenza minore nei pazienti con recupero della funzionalità ematologica. La maggior parte delle reazioni avverse ematologiche è stata gestita con il

monitoraggio di routine dell'emocromo completo, con la posticipazione della somministrazione di azacitidina nel ciclo successivo, e con la profilassi antibiotica e/o il supporto con fattori di crescita (ad es. G-CSF) in presenza di neutropenia e trasfusioni in caso di anemia o trombocitopenia, secondo necessità.

Infezioni

La mielosoppressione può indurre neutropenia e un aumento del rischio di infezioni. Nei pazienti trattati con azacitidina sono state riferite reazioni avverse gravi, come sepsi, inclusa sepsi neutropenica, e polmonite, alcune a esito fatale. Le infezioni possono essere gestite utilizzando antifettivi più un trattamento di supporto con fattori di crescita (ad es. G-CSF) in caso di neutropenia.

Emorragie

In pazienti trattati con azacitidina si possono manifestare emorragie. Sono state riportate reazioni avverse gravi, come emorragia gastrointestinale ed emorragia endocranica. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio dei segni e sintomi di emorragia, in particolare coloro che presentano trombocitopenia preesistente o correlata al trattamento.

Ipersensibilità

Nei pazienti trattati con azacitidina sono state riferite reazioni gravi di ipersensibilità. In caso di reazione simil-anafilattica, il trattamento con azacitidina deve essere interrotto immediatamente e una terapia sintomatica appropriata deve essere avviata.

Reazioni avverse a carico della cute e del tessuto sottocutaneo

La maggior parte delle reazioni avverse a carico della cute e del tessuto sottocutaneo si è verificata in corrispondenza della sede di iniezione. Negli studi *pivotal*, nessuna di tali reazioni avverse ha reso necessaria la sospensione del trattamento con azacitidina, né una riduzione della dose di azacitidina. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata durante i primi 2 cicli, mentre nei cicli successivi si è osservata una tendenza alla diminuzione. Le reazioni avverse sottocutanee, quali eruzione cutanea/infiammazione/prurito in corrispondenza della sede di iniezione, eruzione cutanea, eritema e lesioni cutanee possono rendere necessario un trattamento concomitante con medicinali quali antistaminici, corticosteroidi e medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS). Queste reazioni cutanee devono essere distinte dalle infezioni dei tessuti molli, che talvolta compaiono nella sede di iniezione. Sono state osservate infezioni dei tessuti molli, incluse cellulite e fascite necrotizzante, in rari casi con esito fatale, con azacitidina nel contesto post-marketing. Per la gestione clinica delle reazioni avverse infettive, vedere paragrafo 4.8 Infezioni.

Reazioni avverse gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali associate al trattamento con azacitidina riferite più comunemente sono state costipazione, diarrea, nausea e vomito. Tali reazioni avverse sono state gestite con un trattamento sintomatico con antiemetici in caso di nausea e vomito, antidiarroici in caso di diarrea e lassativi e/o emollienti in caso di costipazione.

Reazioni avverse renali

Nei pazienti trattati con azacitidina sono stati riferiti casi di anomalie renali, che possono andare da un aumento della creatinina sierica ed ematuria all'acidosi tubulare renale, all'insufficienza renale e al decesso (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse epatiche

Nei pazienti con estesa massa tumorale dovuta a metastasi, sono stati riferiti rari casi di insufficienza epatica, coma epatico progressivo e decesso durante il trattamento con azacitidina (vedere paragrafo 4.4).

Eventi cardiaci

I dati di uno studio clinico che consentiva l'arruolamento di pazienti con anamnesi nota di patologia cardiovascolare o polmonare hanno mostrato un aumento statisticamente significativo di eventi cardiaci nei pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati con azacitidina (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione anziana

Sono disponibili informazioni di sicurezza limitate con azacitidina in pazienti di età ≥ 85 anni (14 [5,9%] pazienti ≥ 85 anni di età nello studio AZA-AML-001).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito degli studi clinici è stato riferito un caso di sovradosaggio con azacitidina. Un paziente ha manifestato diarrea, nausea e vomito dopo la somministrazione di una singola dose endovenosa di circa 290 mg/m², pari a quasi 4 volte la dose iniziale raccomandata.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio dell'emocromo e deve ricevere una terapia di supporto, secondo necessità. Non è noto alcun antidoto specifico contro il sovradosaggio con azacitidina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC07

Meccanismo d'azione

Si ritiene che azacitidina eserciti i suoi effetti antineoplastici tramite meccanismi multipli, che comprendono la citotossicità nei confronti delle cellule emopoietiche anomale del midollo osseo e l'ipometilazione del DNA. Gli effetti citotossici di azacitidina possono essere dovuti a meccanismi multipli, che comprendono l'inibizione del DNA, dell'RNA e della sintesi proteica, l'incorporazione nell'RNA e nel DNA e l'attivazione delle vie di danneggiamento del DNA. Le cellule non proliferanti sono relativamente insensibili ad azacitidina. L'incorporazione di azacitidina nel DNA porta all'inattivazione della DNA metiltransferasi, che a sua volta causa l'ipometilazione del DNA. L'ipometilazione del DNA di geni colpiti da metilazione aberrante, coinvolti nella regolazione del normale ciclo cellulare, nella differenziazione e nei meccanismi di morte cellulare, possono risultare nella riespressione genica e nel ripristino di funzioni cancro-inibenti delle cellule del cancro. L'importanza relativa dell'ipometilazione del DNA nei confronti della citotossicità o di altre attività di azacitidina per gli esiti clinici non è stata stabilita.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione adulta (SMD, LMMC e LMA [20-30% di blasti midollari])

L'efficacia e la sicurezza di Vidaza sono state studiate in uno studio comparativo internazionale, multicentrico, controllato, in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli, di fase 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) in pazienti adulti con: SMD a rischio intermedio 2 e alto secondo l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB), anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-T) e leucemia mielomonocitica cronica modificata (LMMC) secondo il sistema di classificazione Francese Americana Britannica (FAB). I pazienti AREB-T (21-30% di blasti) sono ora considerati pazienti con LMA secondo l'attuale classificazione OMS. Il trattamento con azacitidina più la migliore terapia di supporto (*best supportive care*, BSC) (n = 179) è stato confrontato con i regimi convenzionali (*conventional care regimens*, CCR). Come CCR sono stati usati BSC da sola (n = 105), citarabina a basse dosi più BSC (n = 49) o chemioterapia standard di induzione più BSC (n = 25). I pazienti sono stati assegnati dal proprio medico a 1 dei 3 CCR prima della randomizzazione. Se non randomizzati a ricevere Vidaza, i pazienti hanno ricevuto il regime terapeutico preassegnato. Tra i criteri di inclusione, i pazienti dovevano

Il trattamento con Vidaza è stato anche associato a una riduzione delle citopenie e dei sintomi ad esse correlati. Il trattamento con Vidaza ha ridotto il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi (GR) e piastrine. Dei pazienti del gruppo di azacitidina, dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale, il 45,0% si è reso indipendente dalle trasfusioni di eritrociti nel periodo di trattamento, rispetto all'11,4% dei pazienti dei gruppi CCR combinati (differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) del 33,6% (IC 95%: 22,4-44,6)). Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale e diventati indipendenti, la durata mediana dell'indipendenza da trasfusioni di eritrociti è stata di 13 mesi nel gruppo di azacitidina.

La risposta è stata valutata dal medico sperimentatore o dall'*Independent Review Committee* (IRC). La risposta globale (remissione completa [RC] + remissione parziale [RP]) determinata dallo sperimentatore è stata del 29% nel gruppo di azacitidina e del 12% nel gruppo CCR combinato ($p = 0,0001$). La risposta globale (RC + RP) determinata dall'IRC nello studio AZA PH GL 2003 CL 001 è stata del 7% (12/179) nel gruppo di azacitidina rispetto all'1% (2/179) nel gruppo CCR combinato ($p = 0,0113$). Le differenze di valutazione della risposta da parte dell'IRC e degli sperimentatori sono state dovute ai criteri del Gruppo di Lavoro Internazionale (*International Working Group*, IWG), che prevedono un miglioramento dell'emocromo nel sangue periferico e il mantenimento di tale miglioramento per un minimo di 56 giorni. Un beneficio in termini di sopravvivenza è stato dimostrato anche nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa/parziale dopo il trattamento con azacitidina. Un miglioramento ematologico (maggiore o minore), determinato dall'IRC, è stato ottenuto nel 49% dei pazienti trattati con azacitidina rispetto al 29% dei pazienti trattati con CCR combinato ($p < 0,0001$).

Nei pazienti con una o più anomalie citogenetiche al basale, la percentuale di pazienti con risposta citogenetica maggiore è stata simile nel gruppo di azacitidina e nei gruppi CCR combinati. La risposta citogenetica minore è stata significativamente ($p = 0,0015$) superiore in termini statistici nel gruppo di azacitidina (34%) rispetto al gruppo CCR combinato (10%).

Popolazione adulta di età pari o superiore a 65 anni affetta da LMA con blasti midollari > 30%
I risultati presentati di seguito rappresentano la popolazione *intent-to-treat* studiata in AZA-AML-001 (vedere paragrafo 4.1 per l'indicazione approvata).

L'efficacia e la sicurezza di Vidaza sono state studiate in uno studio internazionale multicentrico, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, di fase 3 in pazienti di età pari o superiore a 65 anni con LMA di nuova diagnosi *de novo* o secondaria, con blasti del midollo osseo > 30% secondo la classificazione OMS, non eleggibili a HSCT. Vidaza più BSC ($n = 241$) è stato confrontato con il CCR. Come CCR sono stati usati BSC da sola ($n = 45$), citarabina a basse dosi più BSC ($n = 158$) o chemioterapia intensiva standard con citarabina e antraciclina più BSC ($n = 44$). I pazienti sono stati assegnati dal proprio medico a 1 dei 3 CCR prima della randomizzazione. Se non randomizzati a ricevere Vidaza, i pazienti hanno ricevuto il regime terapeutico preassegnato. Tra i criteri di inclusione, i pazienti dovevano presentare un *performance status* di 0-2 secondo l'ECOG e anomalie citogenetiche a rischio intermedio o basso. L'endpoint primario dello studio è stata la sopravvivenza globale.

Vidaza è stato somministrato per via sottocutanea a dosi di 75 mg/m²/die per 7 giorni, seguiti da una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni) per un numero mediano di 6 cicli (range = 1-28), i pazienti trattati con BSC da sola hanno ricevuto un numero mediano di 3 cicli (range = 1-20), i pazienti trattati con citarabina a basse dosi un numero mediano di 4 cicli (range = 1-25) e i pazienti trattati con chemioterapia intensiva standard un numero mediano di 2 cicli (range = 1-3, ciclo di induzione più 1 o 2 cicli di consolidamento).

I parametri individuali al basale erano paragonabili fra i gruppi trattati con Vidaza e CCR. L'età mediana dei soggetti era di 75,0 anni (range: tra 64 e 91 anni), il 75,2% erano caucasici e il 59,0% erano maschi. Al basale, il 60,7% era classificato come LMA non altrimenti specificata, il 32,4% come LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia, il 4,1% come neoplasie mieloidi correlate a terapia e il 2,9% come LMA con anomalie genetiche ricorrenti secondo la classificazione dell'OMS.

Il trattamento con Vidaza è stato anche associato a una riduzione delle citopenie e dei sintomi ad esse correlati. Il trattamento con Vidaza ha ridotto il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi (GR) e piastrine. Dei pazienti del gruppo di azacitidina, dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale, il 45,0% si è reso indipendente dalle trasfusioni di eritrociti nel periodo di trattamento, rispetto all'11,4% dei pazienti dei gruppi CCR combinati (differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) del 33,6% (IC 95%: 22,4-44,6)). Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale e diventati indipendenti, la durata mediana dell'indipendenza da trasfusioni di eritrociti è stata di 13 mesi nel gruppo di azacitidina.

La risposta è stata valutata dal medico sperimentatore o dall'*Independent Review Committee* (IRC). La risposta globale (remissione completa [RC] + remissione parziale [RP]) determinata dallo sperimentatore è stata del 29% nel gruppo di azacitidina e del 12% nel gruppo CCR combinato ($p = 0,0001$). La risposta globale (RC + RP) determinata dall'IRC nello studio AZA PH GL 2003 CL 001 è stata del 7% (12/179) nel gruppo di azacitidina rispetto all'1% (2/179) nel gruppo CCR combinato ($p = 0,0113$). Le differenze di valutazione della risposta da parte dell'IRC e degli sperimentatori sono state dovute ai criteri del Gruppo di Lavoro Internazionale (*International Working Group*, IWG), che prevedono un miglioramento dell'emocromo nel sangue periferico e il mantenimento di tale miglioramento per un minimo di 56 giorni. Un beneficio in termini di sopravvivenza è stato dimostrato anche nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa/parziale dopo il trattamento con azacitidina. Un miglioramento ematologico (maggiore o minore), determinato dall'IRC, è stato ottenuto nel 49% dei pazienti trattati con azacitidina rispetto al 29% dei pazienti trattati con CCR combinato ($p < 0,0001$).

Nei pazienti con una o più anomalie citogenetiche al basale, la percentuale di pazienti con risposta citogenetica maggiore è stata simile nel gruppo di azacitidina e nei gruppi CCR combinati. La risposta citogenetica minore è stata significativamente ($p = 0,0015$) superiore in termini statistici nel gruppo di azacitidina (34%) rispetto al gruppo CCR combinato (10%).

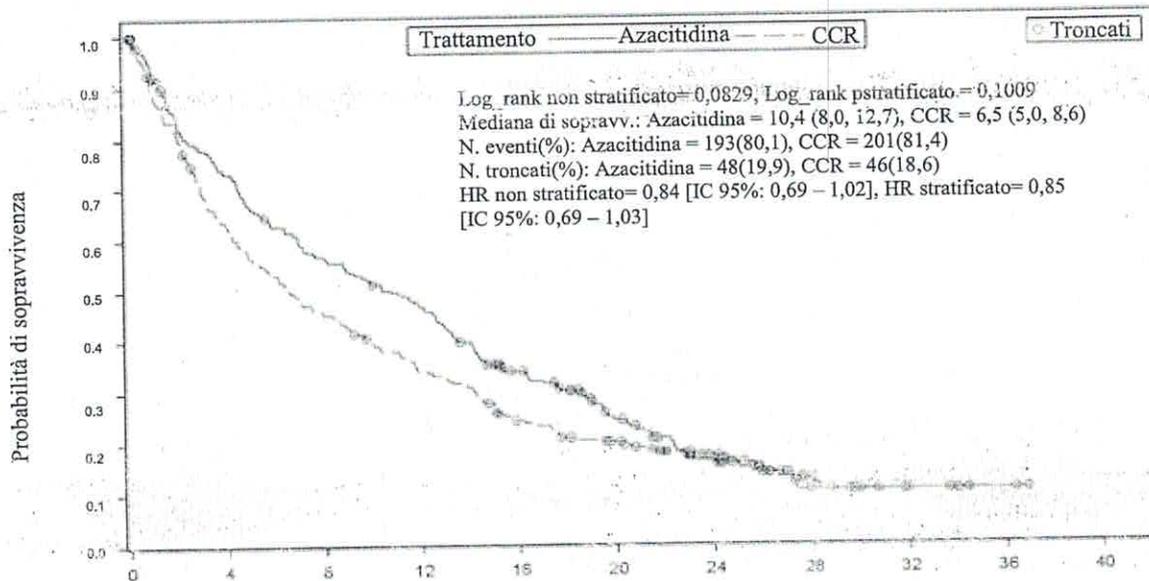
Popolazione adulta di età pari o superiore a 65 anni affetta da LMA con blasti midollari > 30%
I risultati presentati di seguito rappresentano la popolazione *intent-to-treat* studiata in AZA-AML-001 (vedere paragrafo 4.1 per l'indicazione approvata).

L'efficacia e la sicurezza di Vidaza sono state studiate in uno studio internazionale multicentrico, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, di fase 3 in pazienti di età pari o superiore a 65 anni con LMA di nuova diagnosi *de novo* o secondaria, con blasti del midollo osseo > 30% secondo la classificazione OMS, non eleggibili a HSCT. Vidaza più BSC ($n = 241$) è stato confrontato con il CCR. Come CCR sono stati usati BSC da sola ($n = 45$), citarabina a basse dosi più BSC ($n = 158$) o chemioterapia intensiva standard con citarabina e antraciclina più BSC ($n = 44$). I pazienti sono stati assegnati dal proprio medico a 1 dei 3 CCR prima della randomizzazione. Se non randomizzati a ricevere Vidaza, i pazienti hanno ricevuto il regime terapeutico preassegnato. Tra i criteri di inclusione, i pazienti dovevano presentare un *performance status* di 0-2 secondo l'ECOG e anomalie citogenetiche a rischio intermedio o basso. L'endpoint primario dello studio è stata la sopravvivenza globale.

Vidaza è stato somministrato per via sottocutanea a dosi di 75 mg/m²/die per 7 giorni, seguiti da una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni) per un numero mediano di 6 cicli (range = 1-28), i pazienti trattati con BSC da sola hanno ricevuto un numero mediano di 3 cicli (range = 1-20), i pazienti trattati con citarabina a basse dosi un numero mediano di 4 cicli (range = 1-25) e i pazienti trattati con chemioterapia intensiva standard un numero mediano di 2 cicli (range = 1-3, ciclo di induzione più 1 o 2 cicli di consolidamento).

I parametri individuali al basale erano paragonabili fra i gruppi trattati con Vidaza e CCR. L'età mediana dei soggetti era di 75,0 anni (range: tra 64 e 91 anni), il 75,2% erano caucasici e il 59,0% erano maschi. Al basale, il 60,7% era classificato come LMA non altrimenti specificata, il 32,4% come LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia, il 4,1% come neoplasie mieloidi correlate a terapia e il 2,9% come LMA con anomalie genetiche ricorrenti secondo la classificazione dell'OMS.

Nell'analisi ITT di 488 pazienti (241 Vidaza e 247 CCR), il trattamento con Vidaza è stato associato a una sopravvivenza mediana di 10,4 mesi contro i 6,5 mesi nei pazienti trattati con CCR, una differenza di 3,8 mesi, con un valore p log rank stratificato di 0,1009 (a due code). Il rapporto di rischio relativo all'effetto di tale trattamento è stato di 0,85 (IC 95% = 0,69-1,03). Le frequenze di sopravvivenza a un anno sono state del 46,5% nei pazienti trattati con Vidaza contro il 34,3% nei pazienti trattati con CCR.



Numero a rischio	Tempo (mesi) dalla randomizzazione										
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
CCR 247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0	0
Azacitidina 241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0	0

Il modello a rischi proporzionali di Cox, aggiustato per i fattori prognostici al basale prespecificati, ha definito un HR per Vidaza rispetto a CCR di 0,80 (IC al 95% = 0,66-0,99; p = 0,0355).

Inoltre, sebbene lo studio non avesse la potenza per dimostrare una differenza statisticamente significativa confrontando il gruppo trattato con azacitidina con il gruppo di trattamento CCR preassegnato, la sopravvivenza dei pazienti trattati con Vidaza è stata più prolungata rispetto alle opzioni di trattamento CCR (BSC da sola, citarabina a basse dosi più BSC) e sono risultati simili se confrontati con la chemioterapia intensiva standard più BSC.

In tutti i sottogruppi pre-specificati [età (< 75 anni e ≥ 75 anni), sesso, razza, performance status ECOG (0 o 1 e 2), rischio citogenetico al basale (intermedio e basso), regione geografica, classificazione di LMA secondo l'OMS (inclusa LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia), conta leucocitaria al basale ($\leq 5 \times 10^9/l$ e $> 5 \times 10^9/l$), blasti del midollo osseo al basale ($\leq 50\%$ e $> 50\%$) e anamnesi positiva per SMD] vi è stata una tendenza a favore di Vidaza nel beneficio in termini di sopravvivenza globale. In alcuni sottogruppi pre-specificati, l'HR per l'OS ha raggiunto la significatività statistica, comprendendo pazienti con basso rischio citogenetico, pazienti con LMA e alterazioni correlate a mielodisplasia, pazienti < 75 anni di età, pazienti di sesso femminile e pazienti bianchi.

La risposta ematologica e quella citogenetica sono state valutate dal medico sperimentatore e dall'IRC, con risultati simili. La frequenza di risposta globale (remissione completa [RC] + remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo [RCi]) determinata dall'IRC è stata del 27,8% nel gruppo Vidaza e del 25,1% nel gruppo CCR combinato (p = 0,5384). Nei pazienti che hanno ottenuto una RC o una RCi, la durata mediana della remissione è stata di 10,4 mesi (IC 95% = 7,2-15,2) per i soggetti trattati con Vidaza e di 12,3 mesi (IC 95% = 9,0-17,0) per i soggetti trattati con CCR. Un beneficio in

termini di sopravvivenza per Vidaza rispetto al CCR è stato dimostrato anche nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa.

Il trattamento con Vidaza ha migliorato l'emocromo nel sangue periferico e ha ridotto il fabbisogno di trasfusioni di eritrociti e piastrine. Un paziente è stato considerato dipendente da trasfusioni di eritrociti o piastrine al basale se era stato sottoposto a una o più trasfusioni rispettivamente di eritrociti o piastrine nel corso di 56 giorni (8 settimane) durante o prima della randomizzazione. Un paziente è stato considerato indipendente da trasfusioni di eritrociti o piastrine durante il periodo di trattamento se non era stato sottoposto a trasfusioni rispettivamente di eritrociti o piastrine nel corso di un qualsiasi periodo consecutivo di 56 giorni durante il periodo di segnalazione.

Dei pazienti del gruppo Vidaza dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale, il 38,5% (IC 95% = 31,1-46,2) si è reso indipendente dalle trasfusioni di eritrociti nel periodo di trattamento, rispetto al 27,6% (IC 95% = 20,9-35,1) dei pazienti dei gruppi CCR combinati. Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di eritrociti al basale e diventati indipendenti nel corso del trattamento, la durata mediana dell'indipendenza da trasfusioni di eritrociti è stata di 13,9 mesi nel gruppo Vidaza, mentre non è stata raggiunta nel gruppo CCR.

Dei pazienti del gruppo Vidaza dipendenti da trasfusioni di piastrine al basale, il 40,6% (IC 95% = 30,9-50,8) si è reso indipendente dalle trasfusioni di piastrine durante il periodo di trattamento, rispetto al 29,3% (IC 95% = 19,7-40,4) dei pazienti dei gruppi CCR combinati. Nei pazienti dipendenti da trasfusioni di piastrine al basale e diventati indipendenti nel corso del trattamento, la durata mediana dell'indipendenza da trasfusioni di piastrine è stata di 10,8 mesi nel gruppo Vidaza e di 19,2 mesi nel gruppo CCR.

La qualità della vita correlata alla salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) è stata valutata mediante il questionario *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). È stato possibile analizzare i dati sull'HRQoL per un sottoinsieme dell'intera popolazione dello studio. Nonostante la presenza di limitazioni nell'analisi, i dati disponibili suggeriscono che i pazienti non subiscono un deterioramento significativo della qualità della vita durante il trattamento con Vidaza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea di una dose singola da 75 mg/m², azacitidina è stata assorbita rapidamente con picchi di concentrazione plasmatica di 750 ± 403 ng/mL, 0,5 h dopo la somministrazione (prima raccolta del campione). La biodisponibilità assoluta di azacitidina somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa (singole dosi da 75 mg/m²) è stata dell'89% circa, in base all'area sotto la curva (AUC).

L'area sotto la curva e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) della somministrazione sottocutanea di azacitidina sono state all'incirca proporzionali nell'intervallo di dosi da 25 a 100 mg/m².

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, il volume medio di distribuzione è stato di 76 ± 26 L e la clearance sistemica è stata di 147 ± 47 L/h.

Biotrasformazione

In base ai dati *in vitro*, il metabolismo di azacitidina non appare mediato dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), dalle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT), sulfotransferasi (SULT) e glutatione transferasi (GST).

Azacitidina subisce idrolisi spontanea e deaminazione mediata dalla citidina deaminasi. Nelle frazioni S9 di fegato umano, la formazione dei metaboliti è risultata indipendente dall'NADPH, indicando che il metabolismo di azacitidina non è mediato dagli isoenzimi del citocromo P450. Uno studio *in vitro*

condotto con azacitidina su colture di epatociti umani indica che a concentrazioni comprese tra 1,0 μM e 100 μM (vale a dire a concentrazioni fino a circa 30 volte superiori alle concentrazioni ottenibili nella pratica clinica), azacitidina non induce CYP 1A2, 2C19 o 3A4 o 3A5. In studi condotti per valutare l'inibizione di una serie di isoenzimi P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) azacitidina fino a 100 μM non ha prodotto inibizione. Pertanto, l'induzione o l'inibizione degli enzimi del CYP da parte di azacitidina a concentrazioni plasmatiche ottenibili nella pratica clinica è improbabile.

Eliminazione

Azacitidina scompare rapidamente dal plasma, con un'emivita ($t_{1/2}$) di eliminazione media di 41 ± 8 minuti dopo somministrazione per via sottocutanea. Non si verifica accumulo dopo somministrazione sottocutanea di 75 mg/m^2 di azacitidina una volta al giorno per 7 giorni. L'escrezione urinaria è la principale via di eliminazione di azacitidina e/o dei suoi metaboliti. Dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea di ^{14}C -azacitidina, rispettivamente l'85 e il 50 % della radioattività somministrata è stata reperita nelle urine, mentre < 1% è stata reperita nelle feci.

Popolazioni particolari

Gli effetti di compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2), del sesso, dell'età o dell'appartenenza etnica sulle proprietà farmacocinetiche di azacitidina non sono stati studiati formalmente.

Compromissione renale

La compromissione renale non ha maggiori conseguenze sull'esposizione farmacocinetica di azacitidina dopo somministrazioni sottocutanee singole e multiple. Dopo la somministrazione sottocutanea di una dose singola da 75 mg/m^2 , i valori di esposizione media (AUC e C_{max}) nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa sono aumentati rispettivamente dell'11-21%, del 15-27% e del 41-66%, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Tuttavia, l'esposizione è stata nello stesso range generale di esposizioni osservato nei soggetti che presentavano una funzionalità renale normale. Azacitidina può essere somministrata a pazienti con compromissione renale senza alcun aggiustamento della dose iniziale a condizione che questi pazienti siano monitorati per la tossicità dal momento che azacitidina e/o i suoi metaboliti sono escreti principalmente tramite i reni.

Farmacogenomica

L'effetto dei polimorfismi noti della citidina deaminasi sul metabolismo di azacitidina non è stato studiato formalmente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Azacitidina induce sia mutazioni geniche che aberrazioni cromosomiche in cellule batteriche e di mammiferi *in vitro*. La potenziale carcinogenicità di azacitidina è stata valutata in topi e ratti. Azacitidina ha indotto tumori del sistema emopoietico in topi femmina dopo somministrazione per via intraperitoneale 3 volte alla settimana per 52 settimane. Un aumento dell'incidenza di tumori del sistema linforeticolare, del polmone, della ghiandola mammaria e della cute è stato osservato in topi trattati con azacitidina somministrata per via intraperitoneale per 50 settimane. Uno studio di tumorigenicità in ratti ha rivelato un aumento dell'incidenza di tumori del testicolo.

Gli studi di embriotossicità precoce nei topi hanno mostrato una frequenza del 44% di morti intrauterine embrionali (aumentato riassorbimento) dopo una singola iniezione intraperitoneale di azacitidina durante l'organogenesi. Nei topi trattati con azacitidina in concomitanza o prima della chiusura del palato duro sono state riscontrate anomalie di sviluppo cerebrale. Nei ratti, azacitidina non ha causato reazioni avverse se somministrata prima dell'impianto, ma è risultata chiaramente embriotossica se somministrata durante l'organogenesi. Le anomalie fetali durante l'organogenesi nei ratti hanno incluso anomalie del SNC (esencefalia/encefalocele), anomalie a carico degli arti (micromelia, piede torto, sindattilia, oligodattilia) e altre (microftalmia, micrognazia, gastroschisi, edema e anomalie costali).

La somministrazione di azacitidina a topi maschi prima dell'accoppiamento con topi femmina non trattati ha causato una riduzione della fertilità e perdita della prole durante il successivo sviluppo embrionale e postnatale. Il trattamento di ratti maschi ha indotto una riduzione del peso dei testicoli e degli epididimi, riduzione della conta spermatica, riduzione della frequenza delle gravidanze, aumento del numero di embrioni anormali e aumento delle perdite di embrioni nelle femmine accoppiate (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso contenente polvere:
4 anni

Dopo ricostituzione

È stato dimostrato che, quando Vidaza viene ricostituito utilizzando acqua per preparazioni iniettabili che non è stata refrigerata, la stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale ricostituito è di 45 minuti a 25 °C e di 8 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C.

Il periodo di validità del medicinale ricostituito può essere prolungato se la ricostituzione avviene con acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C-8 °C). Quando Vidaza viene ricostituito utilizzando acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C-8 °C), la stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale ricostituito è stata dimostrata a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C per 22 ore.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; la durata di conservazione non deve superare le 8 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C quando la ricostituzione avviene con acqua per preparazioni iniettabili non refrigerata oppure non deve superare le 22 ore quando la ricostituzione avviene con acqua per preparazioni iniettabili refrigerata (2 °C-8 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini chiusi

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Sospensione ricostituita

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro incolore, di tipo I, sigillato con tappo in gomma di butile e ghiera in alluminio con capsula in plastica polipropilenica, contenente 100 mg di azacitidina.

Confezione: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per la manipolazione sicura

Vidaza è un medicinale citotossico e pertanto, come avviene con altri composti potenzialmente tossici, occorre usare cautela durante la manipolazione e la preparazione delle sospensioni di azacitidina. Devono essere utilizzate procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali antitumorali.

In caso di contatto di azacitidina ricostituita con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose, sciacquare accuratamente con acqua.

Procedura di ricostituzione

Vidaza deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili. Il periodo di validità del medicinale ricostituito può essere prolungato se la ricostituzione avviene con acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C-8 °C). I dettagli sulla conservazione del medicinale ricostituito sono forniti di seguito.

1. Preparare quanto segue: flaconcino(i) di azacitidina; flaconcino(i) di acqua per preparazioni iniettabili; guanti chirurgici non sterili; batuffoli con alcool; siringa(siringhe) da iniezione da 5 mL con ago(ghi).
2. Aspirare nella siringa 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa.
3. Inserire l'ago della siringa contenente i 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel tappo in gomma del flaconcino di azacitidina e successivamente iniettare l'acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino.
4. Dopo rimozione della siringa e dell'ago, agitare vigorosamente il flaconcino, fino alla formazione di una sospensione opaca uniforme. Dopo ricostituzione, ogni mL della sospensione conterrà 25 mg di azacitidina (100 mg/4 mL). Il prodotto ricostituito è una sospensione omogenea, opaca, priva di agglomerati. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati. Non filtrare la sospensione dopo ricostituzione in quanto ciò potrebbe rimuovere la sostanza attiva. Bisogna tener conto che in alcuni adattatori, aghi e sistemi chiusi sono presenti dei filtri; pertanto tali sistemi non devono essere usati per la somministrazione del medicinale dopo ricostituzione.
5. Pulire il tappo in gomma e inserire una nuova siringa con ago già montato nel flaconcino. Capovolgere il flaconcino, accertandosi che la punta dell'ago si trovi sotto il livello del liquido. Tirare quindi lo stantuffo per prelevare la quantità di medicinale necessaria per la dose corretta, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa. Successivamente, estrarre la siringa con l'ago dal flaconcino e smaltire l'ago.
6. A questo punto, fissare saldamente sulla siringa un nuovo ago per uso sottocutaneo (si raccomanda l'utilizzo di aghi da 25 gauge). La sospensione non deve essere spinta nell'ago prima dell'iniezione, in modo da ridurre l'incidenza di reazioni locali in corrispondenza della sede di iniezione.
7. Quando è necessario più di 1 flaconcino, ripetere le fasi descritte per la preparazione della sospensione. Per dosi che necessitano di più di 1 flaconcino, dividere equamente la dose (ad es. dose da 150 mg = 6 mL, 2 siringhe con 3 mL ciascuna). A causa della ritenzione nel flaconcino e nell'ago, potrebbe non essere possibile aspirare tutta la sospensione dal flaconcino.
8. Il contenuto della siringa dosatrice deve essere risospeso immediatamente prima della somministrazione. Prima della somministrazione, si deve attendere fino a 30 minuti affinché la siringa riempita con la sospensione ricostituita raggiunga la temperatura di circa 20 °C-25 °C. Se il tempo trascorso supera i 30 minuti, la sospensione deve essere scartata e smaltita in modo appropriato e una nuova dose deve essere preparata. Per risospesare, far rotolare vigorosamente la siringa tra i palmi delle mani, fino a ottenere una sospensione opaca uniforme. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati.



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE

relativa alla DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO STRAORDINARIO con oggetto:

Procedura negoziata per l'affidamento ex art. 63 comma 2, lett. c del D.Lgs. n.50-2016 e smi. per la fornitura dei farmaci VIDAZA e VENCLYXTO e presa d'atto dell'accesso al Fondo AIFA 5% con spesa a rimborso

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE 1 (per le proposte che determinano un costo per l'AORN)

Il costo derivante dal presente atto : €54.866,06

- è di competenza dell'esercizio 2020 , imputabile al conto economico 5010101010 - Prod.farmac.con AIC,eccez.vaccini-emoderivati da scomputare dal preventivo di spesa SORESA determine 32_2017 e 12_2018 che presenta la necessaria disponibilità
- è relativo ad acquisizione cespiti di cui alla Fonte di Finanziamento fondo AIFA 5% ex lege 326/2033

Caserta li, 16/01/2020

**il Dirigente GEF incaricato
UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA
Eduardo Scarfiglieri**



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

Deliberazione del Commissario Straordinario N. 64 del 17/01/2020

PROPONENTE: UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

OGGETTO: Procedura negoziata per l'affidamento ex art. 63 comma 2, lett. c del D.Lgs. n.50-2016 e smi. per la fornitura dei farmaci VIDAZA e VENCLYXTO e presa d'atto dell'accesso al Fondo AIFA 5% con spesa a rimborso

In pubblicazione dal 17/01/2020 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

**UOC AFFARI GENERALI
Direttore Eduardo Chianese**

Elenco firmatari

*Carmine Mariano - DIREZIONE GENERALE
Antonietta Costantini - UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO
Eduardo Scarfiglieri - UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA
Antonietta Siciliano - DIREZIONE SANITARIA
Gaetano Gubitosa - DIREZIONE AMMINISTRATIVA
Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI*