



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

Determina Dirigenziale N. 930 del 14/12/2023

Proponente: Il Direttore UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Oggetto: Fornitura del Farmaco ONUREG (Azacitidina) 300 mg per la UOC Ematologia - Aggiudicazione ex art. 50 com. 1 lett. b) del D. Lgs. 36/2023

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 14/12/2023 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI

Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Teresa Capobianco - UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Carmela Zito - UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA

Eduardo Chianese - UOC AFFARI GENERALI

Oggetto: Fornitura del Farmaco ONUREG (Azacitidina) 300 mg per la UOC Ematologia -
Aggiudicazione ex art. 50 com. 1 lett. b) del D. Lgs. 36/2023

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. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l'insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell'art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

PREMESSO CHE

- il Direttore della Farmacia Ospedaliera, Dott.ssa Anna Dello Stritto, nel dare seguito alla richiesta del Direttore della UOC Ematologia ad indirizzo oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri, con nota Prot. n. 35453 del 06/12/2023 (**Allegato n. 1**) ha chiesto a questa UOC l'acquisto urgente di n. 2 confezioni del farmaco ONUREG (Azacitidina) 300 mg compresse (7 compresse per confezione) per il trattamento di "un paziente XX affetto da leucemia mieloide acuta";
- con la medesima nota, il Direttore della Farmacia ha anche precisato che:
 - il farmaco di che trattasi "non risulta ancora aggiudicato in Soresa";
 - lo stesso "da CODIFA risulta essere esclusivo della Ditta BRISTOL MYERS SQUIBB";

RILEVATO CHE

- in data 07/12/2023, il Servizio scrivente ha inoltrato - a mezzo pec - invito (Prot. n. 35497 del 07/12/2023 - **Allegato n. 2**) a presentare offerta, con la massima urgenza, per la fornitura in questione alla Ditta BRISTOL MYERS SQUIBB SRL;
- in pari data, la suddetta Ditta ha riscontrato l'invito proponendo di eseguire la fornitura *de qua* al prezzo complessivo di € 5.003,84 Iva esclusa al 10% (offerta economica Prot. n. 3521/2023-0654 – agli atti);
- con successiva pec del 12/12/2023 (**Allegato n. 3**) - su impulso di questa UOC (**Allegato n. 4**) – la Ditta BRISTOL MYERS SQUIBB SRL ha trasmesso la scheda tecnica del farmaco richiestole;

CONSIDERATO CHE

- al fine di garantire il corretto *iter* dell'istruttoria, è stata rimessa alla Farmacia Ospedaliera la scheda tecnica di pertinenza per la prescritta verifica di conformità (mail del 12/12/2023 - **Allegato n. 5**);
- in pari data, la stessa Farmacia – stesso mezzo – ha dichiarato che "il prodotto risulta essere conforme" (**Allegato n. 6**);

VISTO l'art. 50 com. 1 lett. b) del D.Lgs n.36/2023;

ESAMINATA tutta la documentazione innanzi richiamata ed allegata alla presente ed in atti giacente;

RITENUTO, pertanto, di affidare (art. 50 com. 1 lett. b) del D. Lgs. 36/2023) alla Ditta BRISTOL MYERS SQUIBB SRL la fornitura di n. 2 confezioni del farmaco ONUREG (Azacitidina) 300 mg per importo complessivo € 5.003,84 Iva esclusa al 10% (prezzo a confezione da confezione da 7 compresse € 2.501,92 Iva esclusa al 10%);

Determinazione Dirigenziale



ATTESTATA la legittimità della presente determinazione che è conforme alla vigente normativa in materia;

DETERMINA

I - DI AFFIDARE (art. 50 com. 1 lett. b) del D. Lgs. 36/2023) alla Ditta BRISTOL MYERS SQUIBB SRL la fornitura di n. 2 confezioni del farmaco ONUREG (Azacitidina) 300 mg per importo complessivo € 5.003,84 Iva esclusa al 10% (prezzo a confezione da confezione da 7 compresse € 2.501,92 Iva esclusa al 10%);

II - DI IMPUTARE la spesa complessiva pari ad € 5.504,224 Iva inclusa al 10% sul conto economico n. 5010101010 "Prod.farmac.conAIC,eccez.vaccini-emoderivatireg." relativo al corrente bilancio;

III – DI PREVEDERE la clausola di recesso, ai sensi del combinato disposto dagli artt. 92 e 100 del D.Lgs. 159/2011 e s.m.i., qualora vengano accertati elementi relativi a tentativi di infiltrazione mafiosa;

IV – DI INSERIRE, altresì, apposita clausola risolutiva espressa qualora So.Re.Sa. spa (soggetto aggregatore per la Regione Campania) avesse nel frattempo attivato analoga convenzione/accordo quadro centralizzato;

V – DI NOMINARE Direttore dell'esecuzione del contratto il Direttore della UOC Farmacia Ospedaliera, Dott.ssa Anna Dello Stritto, o suo delegato;

VI – DI NOTIFICARE il su esteso provvedimento alla Ditta BRISTOL MYERS SQUIBB SRL;

VII – DI TRASMETTERE copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, alle UU.OO.CC. Gestione Economico-Finanziaria, Farmacia Ospedaliera ed al Direttore della UOC Ematologia ad Indirizzo Oncologico, Dott. Ferdinando Frigeri.

L'estensore
Fava Angela

IL DIRETTORE
U.O.C. PROVVEDITORATO ED ECONOMATO
Dott.ssa Teresa Capobianco

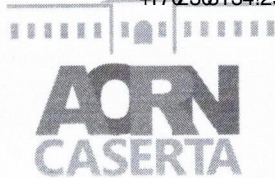


REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

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

Determinazione Dirigenziale

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.



Dipartimento Oncologico
U.O.C. Farmacia

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

Caserta, lì 06 dicembre 2023

Direttore

Dott.ssa Anna Dello Stritto
Tel: 0823 232603

UOS: Farmacoeconomia e UMaCa

Dott.ssa Teresa Marzano
Tel: 0823 232731
Dott.ssa Ersilia Lupoli
Tel: 0823 232364

IPAS: Dispositivi Medici ad Alta

Specializzazione

Dott.ssa Gabriella Caiola
Tel: 0823 232541

Dirigenti Farmacisti

Settore A.F.E. Dott.ssa Evelina Murtas
Tel: 0823232611
Settore Farmaci Dott.ssa Maria Dezia
Bisceglia Tel: 0823232426
Settore Dispositivi Medici Dott.ssa
Giovanna Capone Tel: 0823232298

**Al Direttore UOC Provveditorato
Dr.ssa T. Capobianco**

**OGGETTO: Richiesta acquisto farmaco urgente
non aggiudicato in Soresa .- ONUREG**

A seguito della richiesta di farmaco urgente trasmessa dalla UOC di Ematologia ad indirizzo oncologico, prot. 0035406/i in data odierna, relativa al farmaco Azacitidina 300mg cp (ONUREG) per un paziente D.L.M. nato il 28/02/64 affetto da Leucemia mieloide acuta (allegata richiesta);

Considerato che il suddetto farmaco non risulta ancora aggiudicato in Soresa ;

Che da CODIFA risulta essere esclusivo della ditta Bristol Myers Squibb;

Che per le condizioni cliniche della paziente risulta essere urgente

SI CHIEDE

di consentire l'approvvigionamento di:

- ONUREG 300mg cp (conf. x 7cp) N 2 confezioni

Necessarie per il primo ciclo.

Il Resp. UOS Farmacoeconomia- U.Ma.CA
Dr.ssa Teresa Marzano

Il Direttore UOC Farmacia
Dott.ssa Anna Dello Stritto



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

A.O.O. UOC Affari Generali - Ufficio Protocollo Generale
 Protocollo: 0035497/U Data: 07/12/2023 10:07
 Ufficio: UFFICIO PROTOCOLLO
 Classifica:



Spett.le Ditta
BRISTOL MYERS SQUIBB
bms.italia@cert.bms.com

OGGETTO: Fornitura del farmaco ONUREG (Azacitidina) 300 mg per la UOC Ematologia - Richiesta

Attesa l'attuale carenza in SO.RE.SA. S.p.A. della specialità medicinale in oggetto necessaria per il trattamento (primo ciclo) di un paziente XX affetto da Leucemia mieloide acuta, si invita codesta Spett.le Ditta, a voler formulare e a far pervenire **CON LA MASSIMA URGENZA** all'indirizzo pecprovveditorato@ospedalecasertapec.it scheda tecnica e offerta economica comprensiva di prezzo di listino del produttore, percentuale di sconto applicata e prezzo finale offerto per la fornitura di seguito descritta:

- n. 2 confezioni ONUREG (Azacitidina) 300 mg compresse

Si prega trasmettere dichiarazione di esclusività del prodotto e distribuzione.

Le condizioni di fornitura sono le seguenti:

Modalità di aggiudicazione: criterio del prezzo più basso per prodotto conforme ai sensi dell'art. 108, comma 3, del D. Lgs. n. 36/2023.

Luogo di consegna:

U.O.C. Farmacia AORN "S. ANNA E S. SEBASTIANO" via G. La Pira, Caserta.
 Nella bolla di consegna, debitamente datata e numerata, secondo le vigenti disposizioni di legge in materia, dovrà essere indicato il numero del buono d'ordine, oltre alla descrizione del prodotto, la quantità, ecc. La ditta effettuerà le consegne a proprio rischio e con carico delle spese di qualsiasi natura.

Cessione dei crediti, cessione del contratto e subappalto

La cessione dei crediti derivanti dal presente contratto è soggetta alle disposizioni di cui all'art.120 del D.lgs. n.36/2023. In particolare, le cessioni dei crediti devono essere stipulate con atto pubblico o scrittura privata autenticata ed essere notificate alla stazione appaltante. Le stesse diventano efficaci ed opponibili alla stazione appaltante decorsi 45 giorni dalla notifica qualora non vengano rifiutate con apposita comunicazione.



È fatto divieto alla ditta aggiudicataria di cedere a terzi, in tutto o in parte, l'oggetto del contratto, pena l'immediata risoluzione dello stesso nonché il risarcimento di ogni conseguente danno. Non è ammesso il subappalto.

Fatturazione:

Si comunica che a far data dal 31 Marzo 2015 l'Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta accetterà le fatture solo nel formato elettronico secondo l'allegato A del DM n.55/2013 e s.m.e.i. Le fatture elettroniche indirizzate alla presente Azienda Ospedaliera devono contenere i seguenti elementi specifici (come riportato sul sito: www.indicepa.gov.it):

Denominazione Ente: Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Codice IPA: aosa_061

Codice Univoco Ufficio: 551B2G

Nome dell'Ufficio: FATTURAZIONE

Cod. fisc. del Servizio di F.E.: 02201130610

Partita Iva : 02201130610

Pagamento:

il pagamento avverrà nei 60 (sessanta) giorni dalla data di ricezione delle fatture da parte del Servizio Economico-Finanziario dell'AORN, dopo l'acquisizione del visto di regolare esecuzione del Responsabile della UO di destinazione.

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 3) della legge 136 del 2010 e s.m.i. il fornitore deve assumere gli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari; pertanto, per non incorrere nella risoluzione del contratto, ai sensi dell'art. 3) comma 9 bis della suddetta legge, deve comunicare mediante dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà - art. 47 DPR 445/2000 - gli estremi del c/c postale o bancario dedicato su cui effettuare i pagamenti, unitamente alle generalità ed al codice fiscale dei soggetti delegati ad operare sul conto, allegando fotocopia dei documenti di riconoscimento.

Il fornitore prende atto che il mancato utilizzo del conto corrente postale o bancario, ovvero degli altri strumenti che assicurino la tracciabilità dei movimenti finanziari, costituisce causa di risoluzione del contratto ai sensi dell'art. 3), comma 9 bis della legge 136/2010 e s.m.i.

L'impresa affidataria accetta, inoltre, tutte le clausole di cui al "Protocollo di Legalità" di cui la medesima società ha preso visione ed ha scaricato sul sito www.ospedale.caserta.it ad eccezione delle previsioni di cui all'art.2 co.2 punti h) e i) e di quelle di cui all'art.7 co.1 e all'art.8 co.1 clausola 7) e 8). (vedi delibere AORN n.6 del 31.01.14 e n.357 del 21.11.14)

Controversie



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

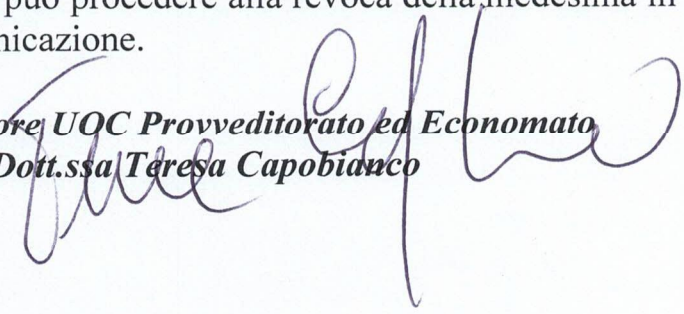
Per la soluzione di controversie eventualmente insorte nel corso dell'esecuzione della fornitura, sarà inizialmente tentata la composizione in via amministrativa. In caso di perdurante disaccordo la risoluzione del contenzioso sarà affidata al competente Tribunale di Santa Maria Capua Vetere.

Norme comuni

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

Si precisa che con la presente lettera questa Azienda non assume alcun impegno contrattuale e, di conseguenza, può procedere alla revoca della medesima in qualsiasi momento senza ulteriore comunicazione.

Il Direttore UOC Provveditorato ed Economato
Dott.ssa Teresa Capobianco



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onureg 200 mg compresse rivestite con film
Onureg 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Onureg 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di azacitidina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 3,61 mg di lattosio (in forma di lattosio monoidrato).

Onureg 300 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di azacitidina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 5,42 mg di lattosio (in forma di lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Onureg 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale e di colore rosa, di dimensioni 17,0 x 7,6 mm, con impresso "200" su un lato e "ONU" sull'altro.

Onureg 300 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale e di colore marrone, di dimensioni 19,0 x 9,0 mm, con impresso "300" su un lato e "ONU" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Onureg è indicato come terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRi) dopo terapia d'induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Onureg deve essere avviato e monitorato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego di medicinali chemioterapici.

I pazienti devono essere trattati con un antiemetico 30 minuti prima di ciascuna dose di Onureg per i primi 2 cicli di trattamento. Se non si manifestano nausea e vomito, dopo i primi 2 cicli è possibile omettere la profilassi antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata è di 300 mg di azacitidina per via orale una volta al giorno. Ogni ciclo ripetuto prevede un periodo di trattamento di 14 giorni, seguito da un periodo senza trattamento di 14 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni).

Il trattamento con Onureg deve proseguire fino a quando non si rilevino più del 15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo o fino a tossicità inaccettabile (vedere le indicazioni sulla modifica dello schema posologico in caso di recidiva di malattia).

Onureg non deve essere usato in modo intercambiabile con azacitidina iniettabile in considerazione delle differenze di esposizione, dose e schema posologico. Si raccomanda agli operatori sanitari di verificare il nome, la dose e la via di somministrazione del medicinale.

Indagini di laboratorio

Prima di iniziare la terapia deve essere effettuato un emocromo completo. Si raccomanda di eseguire un emocromo completo anche a settimane alterne per i primi 2 cicli (56 giorni), a settimane alterne per i 2 cicli successivi ad aggiustamenti della dose, e quindi a cadenza mensile, prima di iniziare i successivi cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Modifica dello schema posologico in caso di recidiva di LMA

In caso di recidiva di malattia, con il 5-15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo, oltre alla valutazione clinica si deve valutare l'estensione dello schema di somministrazione da 14 a 21 giorni di cicli ripetuti di 28 giorni. Il periodo di somministrazione non deve superare i 21 giorni in nessun periodo di 28 giorni. Il trattamento con Onureg deve essere sospeso se si osserva più del 15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo o a discrezione del medico.

Aggiustamento della dose per reazioni avverse

Si raccomanda di seguire le linee guida di aggiustamento della dose per la gestione di reazioni avverse ematologiche e non ematologiche in base agli esiti degli esami clinici e di laboratorio (vedere Tabella 1).

Tabella 1. Aggiustamenti della dose per reazioni avverse ematologiche e non ematologiche

| Criteri* | Azione raccomandata |
|---|--|
| Neutropenia di grado 4 o neutropenia di grado 3 con febbre | <u>Prima manifestazione</u> <ul style="list-style-type: none">• Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla stessa dose una volta che i neutrofili ritornano al grado 2 o inferiore.• Ricorrere a cure di supporto, come il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.4). <u>Manifestazione in 2 cicli consecutivi</u> <ul style="list-style-type: none">• Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla dose ridotta di 200 mg dopo che i neutrofili ritornano al grado 2 o inferiore.• Se un paziente continua a manifestare la tossicità dopo la riduzione della dose, ridurre di 7 giorni la durata del trattamento.• Se la tossicità persiste o si ripresenta dopo la riduzione della dose e della durata di somministrazione, sospendere Onureg.• Ricorrere a cure di supporto come G-CSF, secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.4). |

| Criteria* | Azione raccomandata |
|--|---|
| Trombocitopenia di grado 4 o trombocitopenia di grado 3 con sanguinamento | <u>Prima manifestazione</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla stessa dose una volta che le piastrine ritornano al grado 2 o inferiore. <u>Manifestazione in 2 cicli consecutivi</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla dose ridotta di 200 mg dopo che le piastrine ritornano al grado 2 o inferiore. • Se un paziente continua a manifestare la tossicità dopo la riduzione della dose, ridurre di 7 giorni la durata del trattamento. • Se la tossicità persiste o si ripresenta dopo la riduzione della dose e della durata di somministrazione, sospendere Onureg. |
| Nausea, vomito o diarrea di grado 3 o superiore | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla stessa dose una volta che la tossicità ritorna al grado 1 o inferiore. • Ricorrere a cure di supporto come terapia antiemetica e trattare la diarrea all'insorgenza dei sintomi (vedere paragrafo 4.4). • Se l'evento si ripresenta, interrompere l'assunzione della dose fino al ritorno al grado 1 o inferiore e ridurre la dose a 200 mg. • Se un paziente continua a manifestare la tossicità dopo la riduzione della dose, ridurre di 7 giorni la durata del trattamento. • Se la tossicità persiste o si ripresenta dopo la riduzione della dose e della durata di somministrazione, sospendere Onureg. |
| Altri eventi non ematologici di grado 3 o superiore | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg e fornire supporto medico in base alle raccomandazioni locali. Riprendere il ciclo di trattamento alla stessa dose una volta che la tossicità ritorna al grado 1 o inferiore. • Se la tossicità si ripresenta, interrompere l'assunzione di Onureg fino al ritorno al grado 1 o inferiore e ridurre la dose a 200 mg. • Se un paziente continua a manifestare la tossicità dopo la riduzione della dose, ridurre di 7 giorni la durata del trattamento. • Se la tossicità persiste o si ripresenta dopo la riduzione della dose e della durata di somministrazione, sospendere Onureg. |

*Il grado 1 indica una gravità lieve, il grado 2 una gravità moderata, il grado 3 una gravità severa e il grado 4 un evento potenzialmente letale. I gradi di tossicità si basano sui *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del National Cancer Institute, Versione 4.3 (NCI-CTCAE v 4.3).

Dosi posticipate o saltate

Se si salta o non si assume all'orario abituale una dose di Onureg, la si deve assumere il prima possibile il giorno stesso. La successiva dose programmata deve essere poi assunta il giorno successivo all'ora abituale. Non si devono assumere due dosi nello stesso giorno.

Se una dose viene vomitata, non si deve assumere un'altra dose nello stesso giorno. Si deve invece seguire il normale orario di assunzione a partire dal giorno successivo.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Onureg può essere somministrato a pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa senza alcun aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale (BIL) \leq limite superiore della norma (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN, oppure BIL da 1 a $1,5 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (BIL $>$ da $1,5$ a $3 \times$ ULN) e severa (BIL $>$ $3 \times$ ULN) si deve effettuare un monitoraggio più frequente per rilevare eventuali reazioni avverse e si deve modificare la dose in modo appropriato (vedere Tabella 1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Onureg in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Onureg è per uso orale.

Onureg può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Non devono essere divise, frantumate, sciolte o masticate (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità ematologica

Il trattamento con Onureg può essere associato a neutropenia, trombocitopenia e neutropenia febbrile (per la frequenza vedere paragrafo 4.8). Per gestire le tossicità ematologiche può rendersi necessario interrompere, ridurre o sospendere il trattamento con Onureg. I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili. I pazienti con conta piastrinica bassa devono essere istruiti a riferire i primi segni o sintomi di sanguinamento. Per gestire infezioni/febbre è necessario fornire cure di supporto, come antibiotici e/o antipiretici, e G-CSF in caso di neutropenia, in base alle caratteristiche del singolo paziente, alla risposta al trattamento e alle linee guida cliniche correnti (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2).

Tossicità gastrointestinale

Le tossicità gastrointestinali hanno rappresentato le reazioni avverse più frequenti nei pazienti trattati con Onureg (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono ricevere una profilassi antiemetica per i primi 2 cicli di trattamento con Onureg (vedere paragrafo 4.2). La diarrea deve essere trattata tempestivamente all'insorgenza dei sintomi. Per gestire le tossicità gastrointestinali può rendersi necessario interrompere, ridurre o sospendere il trattamento con Onureg (vedere paragrafo 4.2).

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento. Gli uomini devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Intolleranza al lattosio

Le compresse di Onureg contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici formali di interazione farmaco-farmaco con azacitidina.

In caso di somministrazione concomitante con altri agenti antineoplastici, si raccomandano cautela e monitoraggio poiché non si può escludere un effetto farmacodinamico antagonista, additivo o sinergico. Questi effetti possono dipendere dalla dose, dalla sequenza e dallo schema di somministrazione.

La somministrazione concomitante di Onureg con un inibitore della pompa protonica (omeprazolo) ha inciso minimamente sull'esposizione. Non è quindi necessario aggiustare la dose di Onureg quando lo si somministra in concomitanza con inibitori della pompa protonica o altri agenti che modificano il pH.

Uno studio *in vitro* sull'uso di azacitidina in sezioni di fegato umano ha indicato che azacitidina non è metabolizzata dalle isoforme del citocromo P450 (CYP). Eventuali interazioni con induttori o inibitori del CYP sono pertanto ritenute improbabili (vedere paragrafo 5.2).

Sono improbabili effetti clinicamente rilevanti di azacitidina sul metabolismo dei substrati del citocromo P450 sia in senso inibitorio sia induttivo (vedere paragrafo 5.2). Non si attendono interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti quando Onureg viene somministrato in concomitanza con substrati di P-glicoproteina (P-gp), proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), trasportatori di anioni organici (OAT) OAT1 e OAT3, polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) OATP1B1 e OATP1B3, o trasportatore di cationi organici (OCT) OCT2.

Azacitidina non è un substrato della P-gp, quindi non si prevede una sua interazione con induttori o inibitori della P-gp.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento. Gli uomini devono essere avvisati in merito alla necessità di non procreare mentre ricevono il trattamento e devono fare uso di contraccettivi efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Onureg in donne in gravidanza sono insufficienti. Gli studi condotti su topi e ratti hanno evidenziato una tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi sugli animali e del suo meccanismo di azione, Onureg non è raccomandato durante la gravidanza (specialmente nel primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità) e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Per ogni caso specifico, i vantaggi del trattamento devono essere valutati in rapporto al possibile rischio per il feto. Se una paziente o la partner di un paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di Onureg, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se azacitidina o i suoi 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 Onureg (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativi agli effetti di azacitidina sulla fertilità. Negli animali sono stati documentati effetti avversi sulla fertilità maschile con azacitidina (vedere paragrafo 5.3). I pazienti che desiderano procreare devono essere invitati a richiedere una consulenza sulla salute riproduttiva e sulla crioconservazione dell'ovulo o dello sperma prima di iniziare il trattamento con Onureg.

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

Onureg altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Con l'uso di Onureg è stata riferita stanchezza. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di guida di veicoli o uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono nausea (64,8%), vomito (59,7%), diarrea (50,4%), neutropenia (44,5%), stanchezza/astenia (44,1%)⁵, stipsi (38,6%), trombocitopenia (33,5%), dolore addominale (21,6%)⁴, infezione delle vie respiratorie (17%)², artralgia (13,6%), appetito ridotto (12,7%), neutropenia febbrile (11,9%), dolore dorsale (11,9%), leucopenia (10,6%), dolore a un arto (10,6%) e infezione polmonare (10,2%)¹.

Le reazioni avverse gravi hanno interessato il 16,1% dei pazienti trattati con Onureg. Le reazioni avverse gravi più comuni sono state neutropenia febbrile (6,8%) e infezione polmonare (5,1%)¹.

La sospensione permanente del trattamento con Onureg per una reazione avversa ha riguardato il 6,8% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno richiesto la sospensione permanente del trattamento sono state nausea (2,1%), diarrea (1,7%) e vomito (1,3%).

Le interruzioni della somministrazione per una reazione avversa hanno riguardato il 36,4% dei pazienti trattati con Onureg. Le reazioni avverse che hanno richiesto l'interruzione della somministrazione hanno incluso neutropenia (19,9%), trombocitopenia (8,5%), nausea (5,5%), diarrea (4,2%), vomito (3,8%), infezione polmonare (3,4%)¹, leucopenia (2,5%), neutropenia febbrile (2,1%) e dolore addominale (2,1%)⁴.

Le riduzioni della dose per una reazione avversa hanno riguardato il 14% dei pazienti trattati con Onureg. Le reazioni avverse che hanno imposto la riduzione della dose hanno incluso neutropenia (5,5%), diarrea (3,4%), trombocitopenia (1,7%) e nausea (1,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 sono presentate le categorie di frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate nello studio *pivotal* di fase III con Onureg. In totale hanno ricevuto Onureg 236 pazienti. La durata mediana del trattamento è stata di 11,6 mesi (range: da 0,5 a 74,3 mesi) nel braccio Onureg.

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.

Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate in pazienti con LMA sottoposti a terapia di mantenimento con Onureg

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza di tutti i gradi^a |
|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | <u>Molto comune</u> Infezione polmonare ^{1, 6} , infezione delle vie respiratorie ² <u>Comune</u> Influenza, infezione delle vie urinarie ³ , bronchite, rinite |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <u>Molto comune</u> Neutropenia, trombocitopenia ⁶ , neutropenia febbrile ⁶ , leucopenia |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <u>Molto comune</u> Appetito ridotto |
| Disturbi psichiatrici | <u>Comune</u> Ansia |
| Patologie gastrointestinali | <u>Molto comune</u> Nausea, vomito, diarrea, stipsi, dolore addominale ⁴ |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <u>Molto comune</u> Artralgia, dolore dorsale, dolore a un arto |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | <u>Molto comune</u> Stanchezza/astenia ⁵ |
| Esami diagnostici | <u>Comune</u> Peso diminuito |

^aTutti eventi avversi (AE) che hanno interessato almeno il 5,0% dei pazienti del braccio Onureg e hanno avuto una frequenza superiore almeno del 2,0% rispetto al braccio placebo.

¹I termini raggruppati includono infezione polmonare, aspergillosi broncopolmonare, infezione ai polmoni, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, polmonite atipica, polmonite batterica e polmonite micotica.

²I termini raggruppati includono infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie respiratorie e infezione virale delle vie respiratorie.

³I termini raggruppati includono infezione delle vie urinarie, infezione batterica delle vie urinarie, infezione delle vie urinarie da *Escherichia* e cistite.

⁴I termini raggruppati includono dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale e dolore gastrointestinale.

⁵I termini raggruppati includono stanchezza e astenia.

⁶Reazioni avverse che in almeno un caso sono state ritenute potenzialmente letali (se l'esito della reazione è stato il decesso, viene incluso tra i casi di decesso).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità ematologica

Casi nuovi o peggioramento di neutropenia (41,1%), trombocitopenia (22,5%) o neutropenia febbrile (11,4%) di grado 3 o superiore sono state reazioni avverse comunemente riportate in pazienti trattati con Onureg. La prima manifestazione di neutropenia, trombocitopenia o neutropenia febbrile di grado 3 o 4 si è verificata nei primi 2 cicli rispettivamente nel 19,9%, 10,6% e 1,7% dei pazienti trattati con Onureg. Per le linee guida di monitoraggio e gestione, vedere paragrafo 4.2.

Tossicità gastrointestinale

Le tossicità gastrointestinali hanno rappresentato le reazioni avverse più frequenti nei pazienti trattati con Onureg. In pazienti trattati con Onureg sono stati riferiti nausea (64,8%), vomito (59,7%) e diarrea (50,4%). Diarrea di grado 3 o superiore ha riguardato il 5,1% dei pazienti, mentre vomito e nausea di grado 3 o superiore hanno riguardato rispettivamente il 3,0% e il 2,5% dei pazienti trattati con Onureg. La prima manifestazione di nausea, vomito o diarrea di grado 3 o 4 si è verificata nei primi 2 cicli rispettivamente nell'1,7%, 3,0% e 1,3% dei pazienti trattati con Onureg. Per le linee guida di monitoraggio e gestione, vedere paragrafo 4.2.

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

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio dell'emocromo e gli si deve fornire una terapia di supporto, secondo necessità e in base alle raccomandazioni locali. Non è noto alcun antidoto specifico contro il sovradosaggio con Onureg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Azacitidina è un inibitore della DNA metiltransferasi e un modificatore epigenetico. Azacitidina viene incorporata nel DNA e nell'RNA in seguito a captazione cellulare e biotrasformazione enzimatica in trifosfati nucleotidici. L'incorporazione di azacitidina nel DNA delle cellule di LMA modifica le vie epigenetiche attraverso l'inibizione delle DNA metiltransferasi e la riduzione della metilazione del DNA. Ciò provoca l'alterazione dell'espressione genica, compresa la riespressione di geni che regolano la soppressione tumorale, le vie immunitarie, il ciclo cellulare e il differenziamento cellulare. L'incorporazione di azacitidina nell'RNA delle cellule di LMA inibisce la RNA metiltransferasi, riduce la metilazione dell'RNA, riduce la stabilità dell'RNA e riduce la sintesi proteica.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Onureg sono state analizzate in uno studio di fase III multicentrico, controllato con placebo, QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), con disegno randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che ha valutato l'uso di Onureg rispetto al placebo come terapia di mantenimento in pazienti con LMA. Sono stati arruolati pazienti con LMA *de novo*, LMA secondaria a diagnosi precedente di sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia mielomonocitica cronica (LMMC); i pazienti avevano un'età ≥ 55 anni e avevano conseguito una prima remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRi) entro 4 mesi (+/- 7 giorni) dalla chemioterapia di induzione intensiva associata o meno a terapia di consolidamento. Al momento della randomizzazione i pazienti non erano candidabili all'HSCT, anche per mancanza di un donatore oppure per rifiuto di sottoporsi a HSCT.

I pazienti di entrambi i bracci di trattamento hanno ricevuto la migliore terapia di supporto ritenuta necessaria dallo sperimentatore. La migliore terapia di supporto includeva, a titolo esemplificativo e non esaustivo, trattamento con trasfusioni di emazie (RBC), trasfusioni di piastrine, utilizzo di un agente stimolante l'eritropoiesi, terapia antibiotica, antivirale e/o antimicotica, GCSF, terapia antiemetica e supporto nutrizionale.

I pazienti che hanno conseguito una CR/CRi dopo aver completato una terapia d'induzione intensiva associata o meno a consolidamento hanno ricevuto Onureg 300 mg (N = 236) o placebo (N = 233) una volta al giorno nei giorni da 1 a 14 di ciascun ciclo da 28 giorni. In caso di recidiva di malattia (dal 5% al 15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo), lo schema di somministrazione è stato prolungato a 21 giorni di cicli di trattamento ripetuti di 28 giorni a discrezione del medico. Il trattamento è proseguito fino a progressione della malattia (più del 15% di blasti osservati nel sangue periferico o nel midollo osseo) o fino a tossicità inaccettabile.

Un totale di 472 pazienti è stato randomizzato in rapporto di 1:1 nel braccio trattato con Onureg e nel braccio placebo. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale per la popolazione di pazienti con LMA sono risultate equilibrate tra i due bracci di trattamento, come mostrato in Tabella 3. La durata mediana del trattamento è stata di 11,6 mesi (range: da 0,5 a 74,3 mesi) per il braccio Onureg *versus* 5,7 mesi (range: da 0,7 a 68,5 mesi) per il braccio placebo. In un totale di 51 pazienti (21%) trattati con Onureg e di 40 pazienti (17%) trattati con placebo lo schema di somministrazione è stato aumentato a 300 mg al giorno per 21 giorni a causa di una recidiva di LMA.

Dei 469 pazienti inclusi nello studio di fase III che hanno ricevuto il trattamento, il 61% (285/469) aveva almeno 65 anni e l'11% (51/469) aveva almeno 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia di Onureg tra questi pazienti e i pazienti più giovani.

Tabella 3. Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale nello studio CC-486-AML-001

| Parametro | Onureg (N = 238) | Placebo (N = 234) |
|---|---------------------|----------------------|
| Età (anni) | | |
| Mediana (valore minimo, valore massimo) | 68,0 (55-86) | 68,0 (55-82) |
| Fascia d'età, n (%) | | |
| < 65 anni | 66 (27,7) | 68 (29,1) |
| da ≥ 65 anni a < 75 anni | 144 (60,5) | 142 (60,7) |
| ≥ 75 anni | 28 (11,8) | 24 (10,3) |
| Sesso, n (%) | | |
| Maschi | 118 (49,6) | 127 (54,3) |
| Femmine | 120 (50,4) | 107 (45,7) |
| Razza, n (%) | | |
| Caucasici | 216 (90,8) | 197 (84,2) |
| Neri o afroamericani | 2 (0,8) | 6 (2,6) |
| Asiatici | 6 (2,5) | 20 (8,5) |
| Altro | 12 (5,0) | 11 (4,7) |
| Dato non acquisito o non riferito | 2 (0,8) | 0 (0) |
| Performance status ECOG, n (%) | | |
| 0 | 116 (48,7) | 111 (47,4) |
| 1 | 101 (42,4) | 106 (45,3) |
| 2 | 21 (8,8) | 15 (6,4) |
| 3 | 0 (0) | 2 (0,9) |
| Categoria di rischio citogenetico alla diagnosi, n (%) | | |
| Rischio intermedio ¹ | 203 (85,3) | 203 (86,6) |
| Rischio sfavorevole ² | 35 (14,7) | 31 (13,2) |
| Classificazione iniziale della LMA, n (%) | | |
| LMA con anomalie genetiche ricorrenti | 39 (16,4) | 46 (19,7) |
| LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia | 49 (20,6) | 42 (17,9) |
| Neoplasie mieloidi correlate a terapia | 2 (0,8) | 0 (0) |
| LMA non altrimenti specificata | 148 (62,2) | 145 (62,0) |
| Dato mancante | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Tipo di LMA, n (%) | | |
| Primaria (<i>de novo</i>) | 213 (89,5) | 216 (92,3) |
| Secondaria | 25 (10,5) | 18 (7,7) |

| Parametro | Onureg (N = 238) | Placebo (N = 234) |
|--|---------------------|----------------------|
| Stato della malattia minima residua (MRD) alla randomizzazione³, n (%) | | |
| Negativo | 133 (55,9) | 111 (47,4) |
| Positivo | 103 (43,3) | 116 (49,6) |
| Dato mancante | 2 (0,8) | 7 (3,0) |

LMA = leucemia mieloide acuta; SMD = sindrome mielodisplastica; LMMC = leucemia mielomonocitica cronica; ECOG = Eastern cooperative oncology group; CR = remissione morfologica completa; CRi = CR morfologica con recupero incompleto dell'emocromo.

¹Con "rischio intermedio" si è definita una condizione citogenetica normale di +8, t(9;11), o di altro tipo non definito.

²Con "rischio sfavorevole" si è definita una condizione complessa (≥ 3 anomalie): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); o t(9;22). Fonte per la definizione di rischio intermedio e sfavorevole: linee guida per la pratica clinica in oncologia per la LMA di National comprehensive cancer network.

³Lo stato di MRD nel midollo osseo è stato misurato durante il periodo di screening mediante saggio di citometria di flusso a un livello di sensibilità dello 0,1%.

La maggior parte dei pazienti ha ricevuto la terapia di consolidamento dopo la terapia d'induzione sia nel braccio trattato con Onureg (78%) sia nel braccio placebo (82%); più del 90% di questi pazienti in ciascun braccio di trattamento ha ricevuto 1 o 2 cicli di terapia di consolidamento dopo la terapia d'induzione (Tabella 4).

Tabella 4. Terapia di consolidamento nello studio CC-486-AML-001

| Parametro | Onureg (N = 238) | Placebo (N = 234) |
|--|---------------------|----------------------|
| Ricevuta terapia di consolidamento dopo induzione | | |
| Sì, n (%) | 186 (78,2) | 192 (82,1) |
| 1 ciclo, n (%) | 110 (46,2) | 102 (43,6) |
| 2 cicli, n (%) | 70 (29,4) | 77 (32,9) |
| 3 cicli, n (%) | 6 (2,5) | 13 (5,6) |
| No, n (%) | 52 (21,8) | 42 (17,9) |
| Stato di CR/CRi alla randomizzazione | | |
| CR, n (%) | 183 (76,9) | 177 (75,6) |
| CRi, n (%) | 50 (21,0) | 44 (18,8) |
| Non in CR/CRi ^a , n (%) | 5 (2,1) | 11 (4,7) |
| Dato mancante, n (%) | 0 (0) | 2 (0,9) |

CR = remissione completa; CRi = CR morfologica con recupero incompleto dell'emocromo.

^aQuesti pazienti al basale presentavano meno del 5% di blasti midollari e sia ANC $< 1 \times 10^9$ sia conta piastrinica $< 100 \times 10^9$.

L'efficacia di Onureg in pazienti adulti con LMA è stata stabilita sulla base della sopravvivenza globale (OS) e della sopravvivenza libera da recidiva (RFS).

Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 5. Risultati di efficacia dello studio CC-486-AML-001 (popolazione ITT)

| Endpoint | Onureg (N = 238) | Placebo (N = 234) |
|--------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Sopravvivenza globale | | |
| Eventi di OS, n (%) | 158 (66,4) | 171 (73,1) |
| OS mediana, mesi (IC al 95%) | 24,7 (18,7;30,5) | 14,8 (11,7;17,6) |
| Rapporto di rischio (HR) (IC al 95%) | 0,69 (0,55; 0,86) | |
| Valore p | 0,0009 | |

| Endpoint | Onureg (N = 238) | Placebo (N = 234) |
|---|---------------------|----------------------|
| Sopravvivenza libera da recidiva | | |
| Eventi, n (%) | 164 (68,9) | 181 (77,4) |
| RFS mediana mesi (IC al 95%) | 10,2 (7,9;12,9) | 4,8 (4,6;6,4) |
| Rapporto di rischio (HR) (IC al 95%) | 0,65 (0,52;0,81) | |
| Valore p | 0,0001 | |
| Tempo alla recidiva | | |
| Recidivati, n (%) | 154 (64,7) | 179 (76,5) |
| Tempo mediano alla recidiva, mesi (IC al 95%) | 10,2 (8,3; 13,4) | 4,9 (4,6; 6,4) |
| Tempo alla interruzione del trattamento | | |
| Trattamento interrotto, n (%) | 193 (81,1) | 208 (88,9) |
| Tempo mediano alla interruzione del trattamento, mesi (IC al 95%) | 11,4 (9,8; 13,6) | 6,1 (5,1; 7,4) |
| Trattamento interrotto – recidiva di malattia, n (%) | 143 (60,1) | 180 (76,9) |

IC = intervallo di confidenza.

Le analisi prespecificate di sottogruppi di OS e RFS hanno evidenziato un effetto costante del trattamento con Onureg nei diversi sottogruppi demografici e correlati alla malattia, compresi quelli del rischio citogenetico basale, del numero di precedenti cicli di consolidamento ricevuti e dello stato di CR/CRi.

Le curve di Kaplan-Meier illustrano i risultati di OS (vedere Figura 1) e RFS (vedere Figura 2).

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale: Onureg versus placebo (popolazione ITT)

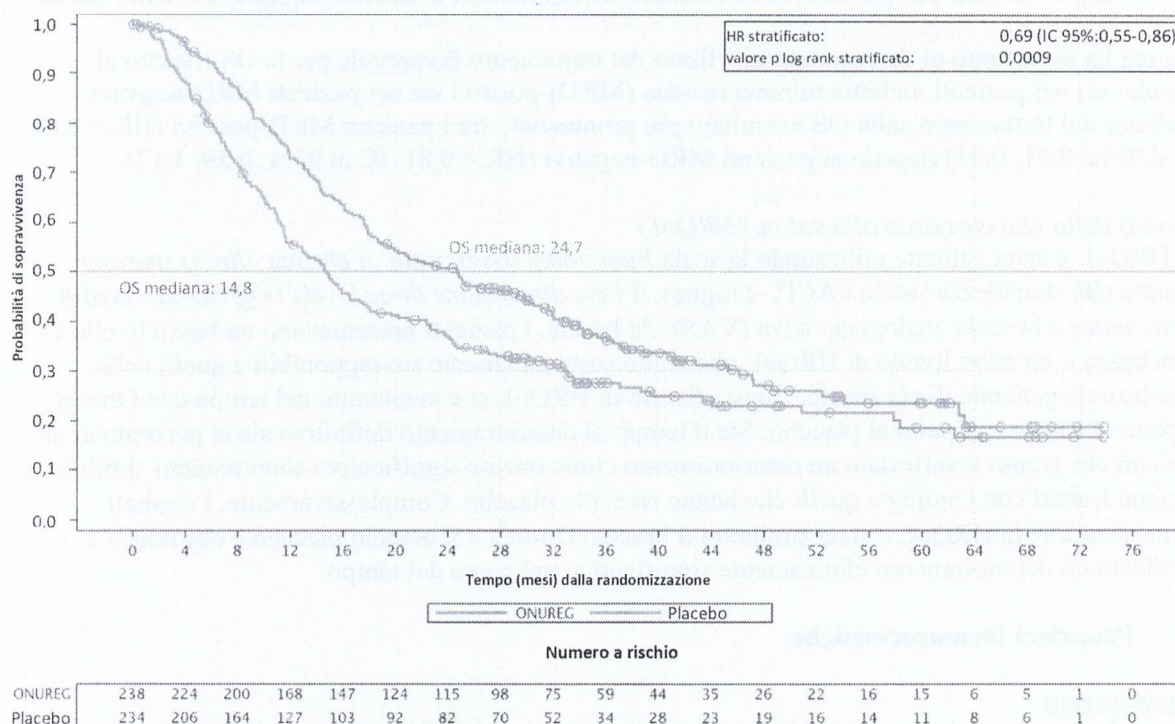
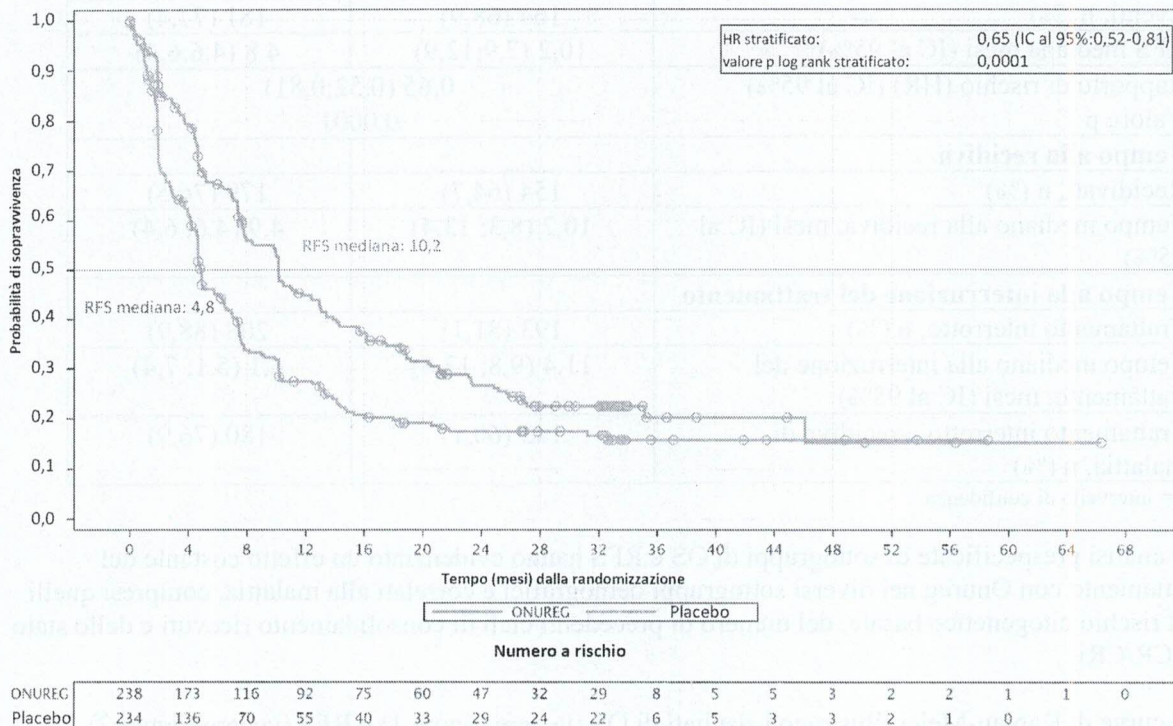


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da recidiva: Onureg versus placebo (popolazione ITT)



Nei pazienti in cui lo schema posologico è stato aumentato a 300 mg per 21 giorni per recidiva di malattia, la OS mediana (22,8 mesi per Onureg e 146 mesi per placebo) e la RFS mediana (7,4 mesi per Onureg e 4,6 mesi per placebo) sono risultate sovrapponibili ai risultati complessivi dello studio.

Onureg ha dimostrato di determinare un effetto del trattamento favorevole per la OS rispetto al placebo sia nei pazienti malattia minima residua (MRD)-positivi sia nei pazienti MRD-negativi. L'effetto del trattamento sulla OS è risultato più pronunciato tra i pazienti MRD-positivi (HR = 0,69; IC al 95%: 0,51; 0,93) rispetto ai pazienti MRD-negativi (HR = 0,81; IC al 95%: 0,59; 1,12).

Qualità della vita correlata alla salute (HRQoL)

La HRQoL è stata valutata utilizzando la scala *Functional assessment of chronic illness therapy* relativa alla stanchezza (scala FACIT-fatigue), il *Five dimensions three levels (EQ-5D-3L) health utility index* e la scala analogica visiva (VAS). Al basale, i pazienti presentavano un basso livello di stanchezza e un buon livello di HRQoL che erano sostanzialmente sovrapponibili a quelli della popolazione generale di età simile. Questo livello di HRQoL si è mantenuto nel tempo con Onureg, rispetto al basale e rispetto al placebo. Sia il tempo al deterioramento definitivo sia la percentuale di pazienti che hanno manifestato un deterioramento clinicamente significativo sono risultati simili tra i pazienti trattati con Onureg e quelli che hanno ricevuto placebo. Complessivamente, i risultati dimostrano che la HRQoL è stata simile tra il braccio Onureg e il braccio placebo e che non si è verificato un deterioramento clinicamente significativo nel corso del tempo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esposizione è stata generalmente lineare, con aumenti proporzionali alla dose dell'esposizione sistemica; è stata osservata un'elevata variabilità intersoggetto. La media geometrica (coefficiente di variazione [CV%]) dei valori di concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e area sotto la curva (AUC) dopo somministrazione orale di una singola dose di 300 mg è stata rispettivamente di 145,1 ng/mL (63,7) e 241,6 ng h/mL (64,5). La somministrazione di più dosi allo schema posologico raccomandato non ha determinato un accumulo del farmaco. L'assorbimento di azacitidina è stato

rapido, con un T_{max} mediano di 1 ora post-dose. La biodisponibilità orale media rispetto alla somministrazione per via sottocutanea (s.c.) è stata dell'11% circa.

Effetto del cibo

L'effetto del cibo sull'esposizione di Onureg è risultato minimo. Onureg può pertanto essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, la media geometrica del volume di distribuzione apparente è stata di 12,6 L/kg per una persona del peso di 70 kg. Il legame di azacitidina con le proteine plasmatiche era compreso tra il 6 e il 12%.

Biotrasformazione

In base ai dati *in vitro*, il metabolismo di azacitidina non appare mediato dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP). Azacitidina subisce idrolisi spontanea e deaminazione mediata da citidina deaminasi.

Eliminazione

La media geometrica della clearance apparente è stata di 1242 L/ora e la media geometrica dell'emivita è stata di circa 0,5 ore. Dopo somministrazione endovenosa di ^{14}C -azacitidina a 5 pazienti oncologici, l'escrezione urinaria cumulativa è stata pari all'85% della dose radioattiva. L'escrezione fecale ha rappresentato meno dell'1% della radioattività somministrata nell'arco di 3 giorni. L'escrezione media della radioattività nelle urine dopo somministrazione sottocutanea di ^{14}C -azacitidina è stata del 50%. La quantità di azacitidina non modificata rinvenuta nelle urine rispetto alla dose è stata meno del 2% dopo somministrazione sottocutanea (s.c.) o orale. L'escrezione fecale dopo somministrazione orale non è stata misurata.

Effetti farmacodinamici

In uno studio di fase I/II, l'effetto epigenetico di regolazione di azacitidina sulla riduzione complessiva della metilazione del DNA nel sangue è stato mantenuto con l'esposizione prolungata a 300 mg/die somministrati per 14 o 21 giorni di un ciclo di 28 giorni in pazienti con neoplasie mieloidi, compresa LMA. È stata osservata una correlazione positiva tra esposizione plasmatica di azacitidina ed effetto farmacodinamico di riduzione della metilazione complessiva del DNA nel sangue.

Popolazioni particolari

Anziani

In un'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione condotta su 286 pazienti con LMA, l'età (da 46 a 93 anni) non è risultata avere effetti clinicamente rilevanti sulla PK di Onureg. Non è pertanto necessario aggiustare la dose di Onureg in base all'età del paziente.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione epatica. È improbabile che la compromissione epatica influenzi la PK in misura clinicamente rilevante poiché azacitidina subisce idrolisi spontanea e deaminazione mediata da citidina deaminasi. Da un'analisi di PK di popolazione è emerso che i parametri AST (da 8 a 155 U/L), ALT (da 5 a 185 U/L) e compromissione epatica lieve ($BIL \leq ULN$ e $AST > ULN$, o BIL da 1 a $1,5 \times ULN$ e qualsiasi valore di AST) non hanno effetti clinicamente rilevanti sulla PK di azacitidina. Gli effetti di una compromissione epatica da moderata a severa ($BIL > 1,5 \times ULN$ e qualsiasi valore di AST) sulla PK di azacitidina non sono noti.

Compromissione renale

Nei pazienti oncologici, è stata confrontata la PK di azacitidina in 6 pazienti con funzione renale nella norma ($CLcr > 80$ mL/min) e in 6 pazienti con compromissione renale severa ($CLcr < 30$ mL/min) dopo somministrazione giornaliera di dosi sottocutanee (giorni da 1 a 5) di 75 mg/m²/die. La compromissione renale severa ha aumentato l'esposizione di azacitidina del 70% circa dopo somministrazione sottocutanea singola e del 41% dopo somministrazioni sottocutanee multiple. L'aumento dell'esposizione non è stato associato a un aumento degli eventi avversi.

Da un'analisi di PK di popolazione condotta dopo la somministrazione di una dose Onureg di 300 mg è emerso che i pazienti con compromissione renale lieve (CLcr: da ≥ 60 a < 90 mL/min), moderata (CLcr: da ≥ 30 a < 60 mL/min) e severa (CLcr: < 30 mL/min) hanno avuto aumenti della AUC plasmatica di azacitidina rispettivamente del 19%, 25% e 38%. L'effetto della compromissione renale severa su Onureg è stato simile a quello emerso nel sopraccitato studio sulla compromissione renale con azacitidina iniettabile (aumento ~40% della AUC). L'esposizione di azacitidina (AUC) dopo somministrazione orale è inferiore del 75% circa rispetto all'esposizione che si ottiene dopo somministrazione s.c.; un aumento dell'esposizione del 40% circa dopo somministrazione orale è pertanto da ritenersi sicuro e tollerabile. Non è quindi raccomandato alcun aggiustamento della dose di Onureg in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa.

Razza/etnia

Gli effetti di razza/etnia sulla PK di Onureg non sono noti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità orale della durata di 14 giorni sui cani, è stata osservata mortalità a dosi di 8 e 16 mg/m²/die. La dose massima tollerata (MTD) è stata di 4 mg/m²/die. A una o tutte le dosi, sono stati osservati pancitopenia associata a ipoplasia midollare, deplezione linfoide, dilatazione di ghiandole/lumi e necrosi a cellule singole nelle cripte delle mucose dell'intestino tenue e crasso e/o vacuolizzazione epatocellulare centrolobulare. Alla MTD, queste anomalie sono risultate risolte parzialmente o totalmente dopo 3 settimane. Dopo somministrazioni parenterali di azacitidina a intervalli di dose analoghi, si sono osservate mortalità e tossicità a carico degli organi bersaglio simili in roditori, cani e scimmie. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute con azacitidina.

Azacitidina induce sia mutazioni geniche sia 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 ematopoietico 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 sistema nervoso centrale (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 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa

Croscarmellosa sodica (E468)

Magnesio stearato (E572)

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina silicizzata (E460, E551)

Rivestimento della compressa di Onureg 200 mg

Opadry II rosa contenente:

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Lattosio monoidrato

Polietilenglicole/macrogol (E1521)

Triacetina (E1518)

Ossido di ferro rosso (E172)

Rivestimento della compressa di Onureg 300 mg

Opadry II marrone contenente:

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Lattosio monoidrato

Polietilenglicole/macrogol (E1521)

Triacetina (E1518)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

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

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister di nylon (OPA)/polivinilcloruro (PVC)/alluminio con lamina in alluminio perforabile.

Confezione da 7 o 14 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Onureg è un medicinale citotossico. In caso di contatto della polvere delle compresse rivestite con film con la cute, lavare subito accuratamente con acqua e sapone l'area interessata. In caso di contatto della polvere con le membrane mucose, sciacquare accuratamente con acqua l'area interessata.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

Onureg 200 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2021

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

Re:R: Richiesta di offerta urgente ONUREG (Azacitidina)

Da provveditorato@ospedalecasertapec.it <provveditorato@ospedalecasertapec.it>

A ufficio.gare@cert.bms.com <ufficio.gare@cert.bms.com>

Data martedì 12 dicembre 2023 - 09:41

Facendo seguito alla Vs. offerta, si chiede cortesemente di trasmettere al Servizio scrivente la scheda tecnica del farmaco in oggetto.

Restasi in attesa di urgente riscontro.

*U.O.C. Provveditorato ed Economato
AORN Sant'Anna e San Sebastiano – Caserta
Via Palasciano 81100 – Caserta - Tel. 0823/232462
e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it
PEC: provveditorato@ospedalecasertapec.it*

Da "Ufficio Gare Ospedaliere della Bristol-Myers Squibb" ufficio.gare@cert.bms.com

A provveditorato@ospedalecasertapec.it

Cc

Data Thu, 7 Dec 2023 16:34:27 +0100 (CET)

Oggetto R: Richiesta di offerta urgente ONUREG (Azacitidina)

Spett.le Amministrazione,
in riscontro alla vostra richiesta in oggetto, in allegato trasmettiamo offerta per la specialità medicinale Onureg.

Cordiali saluti

Alessandra Balzarini
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Ufficio Gare

Da: provveditorato@ospedalecasertapec.it
<provveditorato@ospedalecasertapec.it>

Data: 7 Dec 2023 10:20:07

Oggetto: Richiesta di offerta urgente ONUREG (Azacitidina)

A: bms.italia@cert.bms.com

Si trasmette in allegato richiesta di offerta.

Restasi in attesa di URGENTE riscontro.

—

U.O.C.

Provveditorato ed Economato

AORN Sant'Anna e San Sebastiano – Caserta

Via Palasciano 81100 – Caserta - Tel. 0823/232462

e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it

PEC: provveditorato@ospedalecasertapec.it

scheda tecnica ONUREG**Allegato 5**

Da provveditorato@ospedale.caserta.it <provveditorato@ospedale.caserta.it>

A [umaca](mailto:umaca@ospedale.caserta.it) <umaca@ospedale.caserta.it>

Data martedì 12 dicembre 2023 - 11:23

Si trasmette in allegato la scheda tecnica del farmaco ONUREG ai fini del parere preventivo di conformità.

Restasi in attesa di riscontro

*U.O.C. Provveditorato ed Economato
AORN Sant'Anna e San Sebastiano – Caserta
Via Palasciano 81100 – Caserta - Tel. 0823/232462
e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it
PEC: provveditorato@ospedalecasertapec.it*

scheda tecnica onureg.pdf

Re:scheda tecnica ONUREG

Da umaca@ospedale.caserta.it <umaca@ospedale.caserta.it>**A** provveditorato@ospedale.caserta.it <provveditorato@ospedale.caserta.it>**Data** martedì 12 dicembre 2023 - 11:25

Buongiorno il prodotto risulta conforme
grazie
Dr.ssa Ersilia Lupoli

Allegato 6

UOS UMACA
A.O.R.N. S. ANNA E S. SEBASTIANO
CASERTA
0823/232731 - 0823/232364 - 0823/232109

Da provveditorato@ospedale.caserta.it
A "umaca" umaca@ospedale.caserta.it
Cc
Data Tue, 12 Dec 2023 11:23:01 +0100
Oggetto scheda tecnica ONUREG

Si trasmette in allegato la scheda tecnica del farmaco ONUREG ai fini del parere preventivo di conformità.
Restasi in attesa di riscontro

*U.O.C. Provveditorato ed Economato
AORN Sant'Anna e San Sebastiano – Caserta
Via Palasciano 81100 – Caserta - Tel. 0823/232462
e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it
PEC: provveditorato@ospedalecasertapec.it*



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

ATTESTAZIONE DI VERIFICA E REGISTRAZIONE CONTABILE

relativa alla DETERMINA DIRIGENZIALE con oggetto:

Fornitura del Farmaco ONUREG (Azacitidina) 300 mg per la UOC Ematologia - Aggiudicazione ex art. 50 com. 1 lett. b) del D. Lgs. 36/2023

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

Il costo derivante dal presente atto : €5.504,22

- è di competenza dell'esercizio 2023 , imputabile al conto economico 5010101010 - Prod.farmac.con AIC,eccez.vaccini-emoderivati da scomputare dal preventivo di spesa che presenta la necessaria disponibilità
- è relativo ad acquisizione cespiti di cui alla Fonte di Finanziamento

Caserta li, 14/12/2023

il Direttore
UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA
Carmela Zito