

Scheda istruttoria farmaco: Equingam. – anemia aplastica (AA)
Data di redazione: 30-11-2023

Nome commerciale	EQUINGAM										
Principio attivo	Immunoglobulina umana equina anti-linfociti T umani (hATG)										
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento dell'anemia aplastica (AA) acquisita in adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni, da moderata a grave ad eziologia immunologica nota o sospetta, come parte della terapia immunosoppressiva standard in pazienti che non sono idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o per i quali non è disponibile un donatore di HSC idoneo.										
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica										
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina 573/2023 GU n. 218 del 18-09-2023										
Ditta produttrice	Pfizer S.r.l.										
ATC e descrizione	L04AA03 Farmaci antineoplastici immunomodulatori - immunoglobulina antilinfocitaria equina (hATG)										
Formulazione	concentrato per soluzione per infusione										
Dosaggio	250 mg										
Posologia	La dose totale raccomandata è di 160 mg/kg, somministrata secondo uno dei seguenti schemi posologici: <ul style="list-style-type: none"> • 16 mg/kg/die per 10 giorni o • 20 mg/kg/die per 8 giorni o • 40 mg/kg/die per 4 giorni Visti RCP e Registro AIFA										
Meccanismo di azione	Equingam è costituito da immunoglobuline equine anti-linfociti T umani (eATG oppure hATG (horse) con l'azione immunosoppressiva non del tutto determinata, causata dalla deplezione dei linfociti circolanti (soprattutto dei linfociti T) complemento-dipendente e/o da apoptosi indotta da attivazione. Inoltre, l'immunosoppressione potrebbe essere mediata dal legame degli anticorpi ai linfociti, che determina una parziale attivazione e induzione dell'anergia dei linfociti T. Infine, Equingam stimola direttamente la crescita di cellule staminali ematopoietiche e il rilascio di fattori di crescita ematopoietici quali IL3 e GM-CSF. Visto RCP										
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)*	<p style="text-align: center;">Si – innovatività piena</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Valutazione innovatività AIFA</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Report: Versione 1.0_CTS novembre 2022</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bisogno terapeutico</td> <td>Moderato</td> </tr> <tr> <td>Valore terapeutico aggiunto</td> <td>Importante</td> </tr> <tr> <td>Qualità delle prove</td> <td>Bassa</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi</p>	Valutazione innovatività AIFA		Report: Versione 1.0_CTS novembre 2022		Bisogno terapeutico	Moderato	Valore terapeutico aggiunto	Importante	Qualità delle prove	Bassa
Valutazione innovatività AIFA											
Report: Versione 1.0_CTS novembre 2022											
Bisogno terapeutico	Moderato										
Valore terapeutico aggiunto	Importante										
Qualità delle prove	Bassa										
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	Si										
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H										

Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Nota AIFA	No
PT/PHT	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	250 mg, 5 fl - € 3.116,34
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate Rinuncia al beneficio sospensione riduzioni di Legge.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)*	<p style="text-align: center;">Si</p> <p>Criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥2 anni; • diagnosi di AA acquisita, da moderata a grave; • diagnosi confermata mediante biopsia del midollo osseo; • impossibilità di effettuare un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) (paziente non idoneo al trapianto o indisponibilità di un donatore di HSC idoneo); <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi di Fanconi MSD, discheratosi congenita, altro <p>Altro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richiesta farmaco: max 1 richiesta farmaco • Rivalutazione obbligatoria: obbligatoria ogni 120 giorni (con finestra temporale ± 14 giorni)
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?	No
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	<p style="text-align: center;">Si</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobulina antilinfocitaria di coniglio (Thymoglobuline) Centri formalmente non individuati • Eltrombopag Centri nell'ambito Rete Malattie Rare (DDR 36/2018): <ul style="list-style-type: none"> - U.O.C. Ematologia (ospedale Treviso) – Azienda ULSS n. 2 – Marca Trevigiana; - U.O.C. Ematologia (ospedale Vicenza) – Azienda ULSS n. 8 – Berica; - U.O.C. Ematologia – Azienda Ospedaliera di Padova; - U.O.C. Ematologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	La Rete per malattie Rare – DGR 1460/2023
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	I Centri prescrittori devono: - essere accreditati per la malattia rara in oggetto; - prescrivere mediante terapeutico personalizzato (PTP) su Registro Malattie Rare regionale, oltre che su Registro AIFA.
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione? (parere sulla necessità di aggiornamento)	No
Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?	Equingam deve essere usato solo da medici esperti nella terapia immunosoppressiva. Si devono utilizzare strutture attrezzate e dotate di risorse di laboratorio e di supporto medico adeguato ai pazienti ricoverati. Visto RCP È sempre necessario il ricovero per somministrare siero ATG, che in genere si protrae per almeno un mese e più, a meno che non ci siano risposte inaspettatamente brillanti.

<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Studio pivotal Scheinberg 2011 (n=120): RCT in aperto, in cui hATG ha mostrato superiorità vs rATG (entrambi somministrati in aggiunta a ciclosporina per i primi 6 mesi), in pazienti di età 2+ anni, con anemia aplastica grave, naïve per la terapia immunosoppressiva a base di ATG e senza un donatore familiare aploidentico idoneo. Endpoint primario era il tasso di risposta ematologica a 6 mesi, raggiunto: 68% vs 37% (hATG vs rATG; p<0,001). Anche i seguenti endpoint secondari hanno raggiunto una significatività statistica a favore di hATG: il tasso di risposta ematologica a 3 mesi e la sopravvivenza globale a 3 anni. Invece, la differenza tra le incidenze cumulative delle recidive a 3 anni (28% (95% CI 9, 43) nel gruppo hATG e 11% (95% CI 0, 25) nel gruppo rATG) non è risultata statisticamente significativa (P=0.35), per il numero relativamente basso dei responder (soprattutto nel gruppo rATG), risultato in ampi CI.</p> <p>Le reazioni avverse segnalate per Equingam con maggiore frequenza negli studi clinici sono state: infezioni, neutropenia, malattia da siero, cefalea, ipertensione, diarrea, eruzione cutanea, artralgia, piresia, brividi, dolore, edema e prove di funzionalità epatica anormali.</p> <p>Si evidenzia che: - non sono forniti dati distinti per adulti/bambini - i pazienti studiati avevano anemia aplastica grave</p> <p><i>Report Innovatività AIFA: Versione 1.0_CTS novembre 2022</i> https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi</p>
<p>Principali comparatori</p>	<p>Immunoglobulina antilinfocitaria di coniglio (Thymoglobuline) Eltrombopag Immunosoppressori vari</p>
<p>Place in therapy <i>Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>Il trattamento standard dell'AA grave è rappresentato dal trapianto di cellule staminali. L'AA moderata è trattata in presenza di pancitopenia grave, per lo più trasfusione dipendente; anche in tale caso può essere preso in considerazione il trapianto di cellule staminali; altre opzioni sono immunosoppressori (es. ciclosporina, micofenolato). Secondo l'indicazione autorizzata e rimborsata, le hATG sono una opzione di cura per AA moderata-grave in pazienti non candidabili a trapianto. <i>Tratto da Report valutazione innovatività AIFA Versione 1.0_CTS novembre 2022</i></p> <p>§ Età<40 anni e disponibile donatore familiare HLA-identico OPPURE età <20 anni e MUD (donatore non familiare compatibile, se disponibile in 2- 3 mesi) # Indicato e rimborsato in pazienti adulti affetti da anemia aplastica acquisita grave, refrattari a precedente terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati e non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. ATG: immunoglobulina anti-linfociti T; HSCT: trapianto di cellule ematopoietiche</p> <p>Le linee guida raccomandano hATG in prima linea dal 2011, dopo la pubblicazione dello studio statunitense di Scheinberg che ha mostrato maggior efficacia dell'hATG (cavallo) + ciclosporina rispetto al rATG (coniglio/rabbit) + ciclosporina, che era la terapia</p>

	<p>immunosoppressiva “standard” per anemia aplastica grave in USA fino a quel momento (dal 2007 in Europa invece la preparazione equina era stata ritirata dal commercio e sostituita con ATG di coniglio). L’ATG di coniglio è comunque raccomandato di casi di assoluta indisponibilità di ATG di cavallo oppure in caso di recidive o mancata risposta al hATG (AIEOP 2021, EBMT 2012).</p> <p><i>Tratto da Report valutazione innovatività AIFA Versione 1.0_CTS novembre 2022</i></p> <p>In linee successive alla prima, un competitor nei pazienti non eleggibili a trapianto è eltrombopag, un TPO-mimetico (agonista della trombopoietina). Tale farmaco è indicato solo in pazienti adulti affetti da AA acquisita grave, refrattari a precedente terapia immunosoppressiva e non candidabili a trapianto. Per questo farmaco non esistono studi di confronto diretto con altre opzioni.</p> <p>hATG è una terapia pesantemente immunosoppressiva, gravata da un alto rischio infettivo. Tuttavia, se c’è indicazione, l’inizio del trattamento non va troppo ritardato, perché se il paziente ha lunghi periodi di neutropenia prima di essere sottoposto a hATG + CSA, il rischio infettivo è ancora maggiore.</p> <p><i>Sentito Clinico Referente REV e visto Report valutazione innovatività AIFA Versione 1.0_CTS novembre 2022</i></p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p>	<p>Tenuto conto dell’indicazione terapeutica approvata del farmaco, comprese le condizioni di eleggibilità previste ai fini della sua rimborsabilità SSN, i pazienti candidabili rientrano tra i 37 casi attualmente diagnosticati in Veneto, dei quali 7 in età pediatrica (di età pari o superiore a 2 anni) e 30 in età adulta. Si evidenzia che negli anni sono complessivamente 4 i pazienti provenienti da altre regioni che sono stati presi in carico da Centri veneti.</p> <p><i>Coordinamento Malattie Rare</i></p> <p>Considerando i dati relativi a pazienti con PTP, si stimano circa 4-5 pazienti trattati/anno.</p>
<p>Indicazione della CTRF</p>	
<p>Il costo complessivo della terapia con hATG varia in funzione sia del peso corporeo, sia dello schema posologico adottato. Si raccomanda di scegliere uno schema posologico che minimizzi consumi e costi di terapia.</p>	