

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 1 giugno 2017

Annullamento della determina 8 luglio 2014 n. 689/2014 di sospensione dell'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina e deferiprone dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648. (Determina n. 1031/2017). (17A03948)

(GU n.134 del 12-6-2017)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco ed in particolare il comma 13;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13, dell'art. 48 sopra citato, ed in particolare l'art. 19;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale e' stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute 29 marzo 2012, n. 53, di modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) (decreto ministeriale n. 245/2004) in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto del Ministro della salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Mario Giovanni Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 6 febbraio 2017, al n. 141, con cui il prof. Mario Giovanni Melazzini e' stato confermato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'Agenzia

italiana del farmaco;

Vista la legge 23 dicembre 1996, n. 648, di conversione del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, relativa alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 300 del 23 dicembre 1996;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), datato 20 luglio 2000, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella Gazzetta Ufficiale n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali innovativi la cui commercializzazione e' autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, da erogarsi a totale carico del Servizio sanitario nazionale qualora non esista valida alternativa terapeutica, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto ancora il provvedimento CUF datato 31 gennaio 2001 concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001;

Vista la determinazione 17 marzo 2014 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n.76 del 1° aprile 2014, di inserimento dell'associazione dei farmaci chelanti, deferoxamina e deferiprone nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale (legge 23 dicembre 1996, n. 648);

Vista la determinazione 8 luglio 2014, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 175 del 30 luglio 2014 di sospensione dell'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina e deferiprone dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Considerato che la Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA nella seduta del 13-15 marzo 2017 ha espresso parere favorevole al re-inserimento in 648 dell'associazione dei farmaci deferiprone (Ferriprox) e deferoxamina (Desferal) a seguito dell'estensione di indicazione terapeutica del medicinale Ferriprox, a base di deferiprone, (procedura n. EMEA/H/C/000236/II/0103) in associazione con un altro chelante nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la monoterapia con un chelante del ferro e' inefficace, o quando la prevenzione o il trattamento delle conseguenze potenzialmente fatali del sovraccarico di ferro (principalmente sovraccarico cardiaco) giustifica la correzione rapida o intensiva;

Ritenuto, pertanto, opportuno consentire nuovamente la prescrizione dell'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina e deferiprone a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i pazienti con grave compromissione della funzione cardiaca imputabile al sovraccarico di ferro;

Ritenuto, pertanto, di includere nuovamente l'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina e deferiprone nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del sovraccarico marziale in pazienti politrasfusi con talassemia intermedia o major;

Determina:

Art. 1

L'annullamento della determinazione 8 luglio 2014 (Gazzetta Ufficiale n. 175 del 30 luglio 2014) di sospensione dell'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina e deferiprone dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Art. 2

Il re-inserimento dell'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina e deferiprone, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco, per il trattamento del sovraccarico marziale in pazienti politrasfusi con talassemia intermedia o major.

Art. 3

L'erogazione dell'associazione dei suddetti farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determinazione.

Art. 4

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.
Roma, 1° giugno 2017

Il direttore generale: Melazzini

Allegato 1

Denominazione: deferiprone (Ferriprox) e deferoxamina (Desferal) in terapia combinata associata.

Indicazione terapeutica: trattamento del sovraccarico marziale in pazienti politrasfusi con talassemia intermedia o major.

Criteri di inclusione: pazienti con talassemia major o intermedia in terapia trasfusionale regolare di età superiore a 10 anni, con firma del consenso informato in una delle seguenti condizioni cliniche:

1. pazienti con grave disfunzione cardiaca in atto addebitabile al sovraccarico di ferro anche se questi non è documentabile (pazienti in attesa di eseguire Risonanza Magnetica (RM) cardiaca, oppure nei casi in cui la RM cardiaca non sia eseguibile o controindicata come nei portatori di pacemaker o di placche metalliche o claustrofobici);

2. pazienti con valutazione del sovraccarico di ferro cardiaco tramite RM T2* <10ms (sovraccarico grave) anche se asintomatici;

3. pazienti con ferritina persistentemente elevata (>2500 ng/ml da oltre 12 mesi) nel caso non sia possibile documentare il sovraccarico di ferro epatico e/o cardiaco mediante metodiche strumentali non invasive o biopsia epatica;

4. pazienti con Liver Iron Concentration (LIC) dry weight (dw) superiore a 7 mg in attesa di trapianto di midollo o di altro organo o di iniziare terapie antivirali epatotropi ad effetto emolizzante (limitatamente al periodo pre-trapianto o pre inizio terapia).

Criteri di esclusione: pazienti con transaminasi elevate (ALT > 8 volte la norma), o in stato di gravidanza o allattamento, o con neutropenia (GN <1500/mm³), o con storia clinica positiva per neutropenia grave (GN <1000 mm³) o agranulocitosi diagnosticata in corso di terapia con deferiprone e ad esso attribuite.

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco.

Piano terapeutico:

Dosaggio dei farmaci chelanti in associazione combinata:

deferiprone 50-100 mg/kg, per os, suddiviso in 3 somministrazioni giornaliere;
deferoxamina 30-50 mg/kg s.c. o e.v per 12-24 ore, 4-7 volte la settimana.

Ad ogni paziente il dosaggio dei farmaci verrà individualizzato e prescritto tenendo conto dei seguenti elementi:

massimo dosaggio tollerato;

dose giornaliera mai superiore a quella massima consentita dal singolo farmaco utilizzato in monoterapia (deferiprone: 100 mg/kg; deferoxamina: 50 mg/kg);

entità dell'apporto di ferro trasfusionale;

gravita' della siderosi epatica e/o cardiaca;
presenza di cardiopatia in atto.

Nel corso della terapia il dosaggio dei farmaci dovra' essere rivisto periodicamente: ogni tre mesi per la valutazione dell'andamento della ferritina sierica, ogni sei-dodici mesi per valutare le variazioni dei depositi di ferro epatici e cardiaci. In nessun caso la terapia di associazione dei chelanti sara' abbinata all'uso per via orale della vitamina C. E' inoltre sconsigliata l'assunzione di preparati antiacidi contenenti alluminio e l'assunzione di altri farmaci potenzialmente leucopenizzanti.

Nel corso della terapia il dosaggio dei farmaci dovra' essere rivisto periodicamente: ogni tre mesi per la valutazione dell'andamento della ferritina sierica, ogni sei-dodici mesi per valutare le variazioni dei depositi di ferro epatici e cardiaci.

In nessun caso la terapia di associazione dei chelanti sara' abbinata all'uso per via orale della vitamina C. E' inoltre sconsigliata l'assunzione di preparati antiacidi contenenti alluminio e l'assunzione di altri farmaci potenzialmente leucopenizzanti.

Obiettivi della terapia:

nei pazienti con disfunzione cardiaca ottenere un miglioramento dei parametri di funzionalita' cardiaca e raggiungere livelli di RM-T2* cardiaco superiori a 10 ms;

raggiungere depositi di ferro epatici pari ad una LIC inferiore a 7 mg/g dw (siderosi lieve);

ridurre la ferritina serica a valori inferiori a 1000 ng/ml nei casi in cui non sia possibile accertare la entita' dei depositi epatici e cardiaci;

nei pazienti candidati al trapianto di midollo migliorare l'outcome, nei pazienti candidati alla terapia antivirale migliorane l'efficacia e compensare l'incremento dell'apporto di ferro trasfusionale dovuto alla emolisi indotta dai farmaci.

Durata della terapia: La durata della terapia di combinazione sara' variabile in rapporto ai dosaggi utilizzati, alla entita' dei depositi di partenza e all'apporto di ferro trasfusionale. Una durata prolungata del trattamento e' piu' probabile nei pazienti con sovraccarico severo e nei casi di tossicita' o di intolleranza ad uno o entrambi i farmaci per cui siano essi utilizzabili solo a dosi basse. Nei casi in cui sia possibile ritornare alla terapia con un solo chetante cio' andra' fatto.

Accertamenti periodici:

visita e/o colloquio: ogni 4 settimane, per valutare gli effetti collaterali del farmaco e l'adesione del paziente;

LIC determinato con RM o altra metodica (se possibile): al basale e dopo 12 mesi;

RM cardiaca (T2*) (se possibile): al basale e dopo 6 mesi;

emocromo: al basale e ogni 7 giorni;

test di funzionalita' epatica: al basale e poi ogni 4 settimane;

test di funzionalita' renale: al basale e ogni 3 mesi;

ferritina: al basale e ogni 4 settimane;

sideruria (se possibile): al basale e ogni 3-6 mesi;

visita cardiologia con ecocardiografia: al basale e dopo 6 mesi;

esame audiometrico: al basale e dopo 12 mesi;

esame oculistico: al basale e dopo 12 mesi.

Provvedimenti da adottare in caso di tossicita'

Esame audiometrico: la comparsa o il peggioramento di ipoacusia neurosensoriale e/o di tinniti saranno da considerare come un possibile danno tossico del trattamento in corso, che andra' modificato o sospeso in rapporto alla gravita'.

Esame oculistico: la comparsa o il peggioramento di qualunque sintomo oculare (cataratta, diminuzione della acutezza visiva, degenerazione retinica, ecc.) sara' da considerare come possibile danno del trattamento in corso che andra' modificato o sospeso in

rapporto alla gravita'.

Funzionalità epatica: in caso di aumento persistente e progressivo dei livelli delle transaminasi sieriche non attribuibile ad altre cause, i chelanti presenti nella associazione verranno interrotti. Una volta chiarita la causa delle anomalie nei test di funzionalità epatica o dopo il ritorno ai livelli normali, in rapporto alla storia clinica precedente del paziente, potrà essere considerata una cauta ripresa del trattamento ad una dose inferiore, iniziando con un farmaco per volta, e un graduale aumento della dose dei chelanti.

Riduzione dei granulociti neutrofili: in caso di neutropenia (GN< 1500/mm³) tutti i farmaci chelanti in corso verranno sospesi; in seguito si effettueranno controlli ripetuti ogni 1-2 giorni fino a normalizzazione del dato e poi con frequenza settimanale per altre 3 settimane. In caso di agranulocitosi o neutropenia grave, si provvederà all'isolamento protettivo del paziente e se indicato al ricovero in ospedale. In caso di agranulocitosi sarà eseguita terapia con fattore stimolante la crescita dei granulociti neutrofili giornalmente fino a normalizzazione della conta dei neutrofili. In caso di febbre o comparsa di altri sintomi di infezione concomitanti alla neutropenia verranno eseguite colture e procedure adeguate per la diagnosi e la terapia del caso.

Durante il trattamento in caso di comparsa di qualsiasi altro disturbo o anomalia degli esami di laboratorio, è prudente considerare una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento in attesa di chiarirne la causa.

Pratica anticoncezionale

È raccomandata in tutte le donne potenzialmente fertili. Sono considerate potenzialmente fertili tutte le donne, anche con una storia clinica di infertilità, a meno che non siano isterectomizzate o in uno stato di menopausa da almeno 24 mesi (cioè con assenza di flussi mestruali da almeno 24 mesi consecutivi).

Altre condizioni da osservare: le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Dati da inserire nel registro

	Basale	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	In seguito
Ferritina (µg/ml)	X	X	X	X	X	Ogni 3 mesi
LIC (mg/g dw)	X					Ogni 6-12 mesi
T2* cardiaco (ms)	X		X		X	Ogni 6 mesi
Frazione di eiezione del ventricolo sx (%)	X		X		X	Ogni 6 mesi
ALT (UI/ml)	X	X	X	X	X	Ogni 3 mesi

