

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 17 marzo 2014

Inserimento dell'associazione dei farmaci chelanti «deforoxamina e deferiprone» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale. (Determina n. 281/2014). (14A02606)

(GU n.76 del 1-4-2014)

## 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;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro "Visti Semplici", Foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui e' stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

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 23/12/1996;

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 su Gazzetta Ufficiale n. 232 del 04/10/2000, 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 G.U. n. 70 del 24 marzo 2001;

Atteso che i pazienti con talassemia major e alcuni pazienti con talassemia intermedia seguono un trattamento trasfusionale regolare

che comporta un accumulo di ferro nel fegato e in altri organi (cuore, ghiandole endocrine) che rende indispensabile un concomitante trattamento chelante per evitare danni d'organo;

Tenuto conto che la terapia chelante combinata deferoxamina-deferiprone e' estremamente efficace nel rimuovere il sovraccarico di ferro cardiaco e consentire il recupero della funzionalita' dell'organo e non ha alternative terapeutiche di pari efficacia;

Ritenuto opportuno consentire ai pazienti con grave compromissione della funzione cardiaca imputabile al sovraccarico di ferro, la prescrizione di detta associazione di medicinali a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale;

Ritenuto necessario dettare le condizioni alle quali detta associazione di medicinali viene inserita nell'elenco di cui al citato provvedimento datato 20 luglio 2000, concernente l'istituzione dell'elenco stesso;

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva Tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella riunione del 10-12 febbraio 2014 - Stralcio Verbale n. 22;

Ritenuto pertanto di includere 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 le indicazioni terapeutiche citate in premessa;

Determina:

Art. 1

L'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina e deferiprone e' inserita, 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 citato in premessa.

Art. 2

L'associazione dei medicinali di cui all'art. 1 e' erogabile a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento del sovraccarico marziale in pazienti politrasfusi con talassemia intermedia o major, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determinazione.

Art. 3

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.  
Roma, 17 marzo 2014

Il direttore generale: Pani

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 eta' 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 e' 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 7mg in attesa di trapianto di midollo o di altro organo o di iniziare terapie antivirale 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/mm<sup>3</sup>), o con storia clinica positiva per neutropenia grave (GN < 1000 mm<sup>3</sup>) 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:

1) Dosaggio dei farmaci chetanti in associazione combinata:  
deferiprone 50-100 mg/kg, per os, suddiviso in 3 somministrazioni giornaliere  
deferossamina 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 verra' 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; deferossamina: 50mg/kg)  
entita' 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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

5) 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'.

Funzionalita' 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 funzionalita' epatica o dopo il ritorno ai livelli normali, in rapporto alla storia clinica precedente del paziente, potra' 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: il comportamento da tenere e' quello gia' in uso per il deferiprone. In caso di neutropenia (GN < 1500/mm<sup>3</sup>) 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 provvedera' all'isolamento protettivo del paziente e se indicato al ricovero in ospedale. In caso di agranulocitosi sara' 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, e' prudente considerare una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento in attesa di chiarirne la causa.

6) Pratica anticoncezionale

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

Altre condizioni da osservare: le modalita' 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 sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001);

art. 5: acquisizione del consenso informato, modalita' di prescrizione e di dispensazione del medicinale;

art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Parte di provvedimento in formato grafico