

18-8-2003

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 190

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 24 luglio 2003.

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano «Actilyse». (Decreto AIC/UPC/809/2003).

IL DIRETTORE GENERALE
DELLA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI
E DELLA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il riordinamento del Ministero della sanità, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera h), legge 23 ottobre 1992, n. 421, con particolare riferimento all'art. 7;

Visto il decreto legislativo n. 178 del 29 maggio 1991 recepimento delle direttive della Comunità europea in materia di specialità medicinali;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997: «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE relative ai medicinali e successive modifiche»;

Visto il regolamento 541/95 CEE;

Vista la legge del 3 agosto 2001, n. 317, recante conversione in legge con modificazioni del decreto-legge 12 giugno 2002, n. 217;

Visto il decreto di autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale, «Actilyse» rilasciato in data 26 settembre 1988;

Vista la domanda presentata con la quale la ditta Boehringer Ingelheim Italia S.p.a. con sede legale e domicilio fiscale in località Prulli 103/C - 50066 Reggello - Firenze, ha chiesto con procedura DE/H/15/04 una estensione delle indicazioni terapeutiche relativamente alle confezioni indicate nella parte dispositiva del presente decreto;

Vista la decisione della Commissione europea del 30 settembre 2002 in seguito alla conclusione della procedura di arbitrato ai sensi dell'art. 13 della direttiva 75/319/CEE;

Visto il parere favorevole della Commissione unica del farmaco espresso nella seduta dell'8-9 aprile 2003;

Vista l'attestazione relativa al pagamento delle tariffe previste dalle norme in vigore;

Considerato che la versione italiana del riassunto delle caratteristiche del prodotto è quella approvata e comprensiva della estensione della indicazione terapeutica sopra citata come da decisione della Commissione europea;

Decreta:

Art. 1.

L'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale ACTILYSE nelle seguenti forme e confezioni:

A.I.C. n. 026533048 - iv fl. liof. 50 mg + fl. solv. 50 ml;

A.I.C. n. 026533051 - iv fl. liof. 20 mg + fl. solv. 20 ml,

viene modificata come segue:

è approvata l'estensione delle indicazioni terapeutiche relativamente al trattamento fibrinolitico dell'ictus ischemico acuto. Il trattamento deve essere iniziato entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'ictus e dopo aver escluso la presenza di emorragia intracranica mediante appropriate metodiche d'imaging.

Art. 2.

Protocollo di monitoraggio

1. L'impiego delle specialità medicinali a base di alteplase per il trattamento dell'ictus cerebrali è ammesso secondo il «protocollo SITS Most» riportato nell'allegato 1 che fa parte integrante del presente decreto.

2. Le regioni e le province autonome identificano idonei centri secondo le indicazioni contenute nell'allegato 1.

Art. 3.

Sono approvati il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette allegati al presente decreto relativamente alla modifica in oggetto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale in questione deve apportare le necessarie modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto dalla data di entrata in vigore del presente decreto, e per il foglio illustrativo dal primo lotto di produzione successivo all'entrata in vigore del presente decreto.

I lotti già prodotti, possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, è notificato alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale.

Roma, 24 luglio 2003

Il direttore generale: MARTINI

18-8-2003

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 190

SITS-MOST: PROGETTO DI MONITORAGGIO POST-MARKETING PER LA NUOVA INDICAZIONE

ALLEGATO I

Lo studio è un progetto multicentrico a livello dell'Unione europea, richiesto dal Comitato europeo specialità medicinali (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) per la valutazione della sicurezza del trattamento nella popolazione europea.

Lo studio deve svolgersi in conformità al protocollo approvato dal CPMP: l'autorizzazione all'estensione dell'indicazione terapeutica del medicinale è stata concessa a seguito di procedura di arbitrato ed è in fase di implementazione in tutta Europa. Il medicinale è già autorizzato dal Ministero della salute in classe H per uso esclusivamente ospedaliero.

Aspetti procedurali.

La procedura di arbitrato svoltasi presso il CPMP si è conclusa con le seguenti decisioni:

1. L'utilizzo del medicinale nella pratica clinica può e deve essere coerente ai contenuti del RCP aggiornato, al fine di massimizzare i benefici attesi;

2. Il CPMP ha considerato accettabile l'autorizzazione all'immissione in commercio dell'alteplase per il trattamento fibrinolitico dell'ictus ischemico entro 3 ore dall'esordio dei sintomi purché sia effettuato uno studio di conferma nella popolazione europea.

Sulla base dell'art. 32, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE (ex art. 13, paragrafo 4, della direttiva 75/319) che fornisce la base giuridica per richiedere le condizioni essenziali per l'uso sicuro ed efficace del farmaco, inclusa la farmacovigilanza, il CPMP ha invitato l'azienda titolare ad assumersi i seguenti impegni, che verranno rivalutati annualmente dal comitato.

1. L'azienda titolare dovrà condurre uno studio di monitoraggio post-marketing: «SITS-MOST safety monitoring study».

2. L'azienda titolare provvederà a fornire dettagliate relazioni per la valutazione da parte del CPMP relative ai risultati in itinere dello studio, informazioni dei pazienti inclusi e follow-up semestrali, fornendo inoltre gli aggiornamenti periodici di sicurezza (PSURs) a sei, dodici, diciotto, ventiquattro mesi, tre, quattro anni per la domanda di rinnovo. Gli PSUR dovranno inoltre contenere le informazioni di sicurezza provenienti da studi di fase III in corso.

Eventuali azioni regolatorie che potranno essere adottate in relazione all'autorizzazione concessa si baseranno sul riesame periodico del profilo rischio/beneficio di Actilyse da parte del CPMP in base al rispetto delle condizioni poste.

Monitoraggio Post-marketing studio SITS-MOST.

Lo studio di monitoraggio post-marketing ha lo scopo di chiarire il rapporto beneficio/rischio nella popolazione europea, valutando attentamente gli aspetti di sicurezza in particolare riguardo l'incidenza di emorragie intracraniche sintomatiche (SICH) e di proporre un modello di risk-management predittivo per l'individuazione di quali pazienti siano a maggior rischio di effetti negativi.

Un uso ottimale dell'alteplase in pazienti selezionati deve rispettare le seguenti condizioni:

trattamento entro 3 ore dalla comparsa dei sintomi;

0,9 mg/kg di peso corporeo (dose massima 90 mg) come dose ottimale;

pazienti altamente selezionati, con rigorosa osservazione delle controindicazioni riportate nel RCP;

prescrizione ed uso riservato a medici esperti nella gestione del paziente con ictus acuto, all'interno di una appropriata équipe ed in un centro clinico-sanitario dedicato, dotato di tutte le strumentazioni necessarie. In particolare la TAC cerebrale deve essere disponibile 24 ore su 24 e deve essere sempre valutata da medici esperti.

Lo studio SITS-MOST è uno studio osservazionale, con gruppo comparativo storico, rappresentato dai pazienti trattati con t-PA entro 3 ore negli studi randomizzati-controllati. Lo studio SITS-MOST è specialmente dedicato alla valutazione della sicurezza ed il principale obiettivo è rappresentato dalla valutazione dell'incidenza di SICH entro 36 ore e del tasso di mortalità a 3 mesi. Il grado di indipendenza del paziente è un end-point secondario. Lo studio non deve durare meno di 3 anni.

Le informazioni relative alla farmacovigilanza devono essere attentamente raccolte; le reazioni avverse, soprattutto gravi SICH e decessi, devono essere relazionate ogni sei mesi ed aggiornate negli PSUR.

Caratteristiche dei centri per la partecipazione allo studio.

Al fine prioritario di salvaguardare la sicurezza del paziente e di assicurare l'utilizzo ottimale del farmaco, il protocollo SITS-MOST prevede che per essere abilitati all'utilizzo della terapia trombolitica nell'ictus ischemico acuto i centri clinici debbano possedere i requisiti di seguito elencati: (vedi anche Linee guida SPREAD: www.spread.it)

il centro deve avere una solida esperienza nel trattamento dell'ictus acuto ed un accesso diretto alle unità di emergenza dell'ospedale in cui è inserito (il medico in servizio presso l'unità di emergenza deve avere l'autorità di iniziare la trombolisi, o deve poter interpellare immediatamente il medico dotato di questa autorità); i servizi diagnostici come la TAC cerebrale ed il laboratorio analisi e, ove necessarie, le consulenze cardiologica, rianimatoria, neurochirurgica, debbono essere prontamente disponibili 24 ore su 24);

il centro deve avere una struttura dedicata ad hoc, ovvero un reparto specializzato nella gestione dell'ictus acuto sotto la responsabilità di un neurologo o, in alternativa, di un medico, esperti nella gestione in emergenza del paziente con ictus acuto, ed in grado di riconoscere e gestire le possibili complicanze del trattamento con alteplase, a capo di un team multidisciplinare comprendente una équipe infermieristica specializzata ed almeno un fisioterapista, ed un logopedista;

durante la terapia trombolitica ed il primo giorno di degenza, il paziente deve essere ricoverato in reparto di terapia intensiva o semi-intensiva, che garantisca un'assistenza costante e qualificata nel monitorare il livello di coscienza e lo stato neurologico generale, e che sia fornito di apparecchiature per il monitoraggio della pressione arteriosa, del ritmo cardiaco, dell'ECG, della saturazione di ossigeno e della temperatura corporea;

i medici, compresi i neuroradiologi ed i radiologi (responsabili della valutazione della TAC), che partecipano allo studio SITS-MOST devono aver esperienza di terapia trombolitica, ovvero debbono aver partecipato a programmi di formazione clinica sulla terapia trombolitica nell'ictus e a programmi di formazione dedicati allo studio SITS-MOST.

Le regioni e le province autonome individueranno tramite comunicazione ufficiale i centri idonei sul loro territorio autorizzate all'utilizzo del medicinale per il trattamento dell'ictus cerebri secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), assicurando che tali centri rispondano strettamente alle caratteristiche richieste dal presente decreto. Le regioni e le province autonome altresì sono invitate alla verifica periodica della persistenza in tali strutture delle caratteristiche richieste. Le regioni e le province autonome daranno comunicazione tempestiva al Ministero della salute dell'elenco delle strutture ove i centri clinici sono individuati, ad eventuali modifiche di tale elenco. Se non sono presenti strutture dotate di tali caratteristiche la regione o la provincia autonoma può predisporre un piano di implementazione delle strutture, ma in nessun caso potrà autorizzare un centro clinico che non risponda a tutti i requisiti richiesti.

Trattandosi di uno studio osservazionale europeo, la partecipazione allo studio, dopo il vaglio delle autorità sanitarie regionali, va inoltrata a cura del comitato etico locale alla struttura di coordinamento centrale localizzata a Stoccolma presso il Karolinska Institut (www.acutestroke.org), dalla quale la richiesta stessa verrà inoltrata ad una struttura di coordinamento nazionale per la definitiva approvazione del centro.


Data la particolarità della terapia e l'importanza della corretta conduzione dello studio, in termini di assistenza sanitaria, di procedure diagnostiche specifiche e di implementazione delle terapie riabilitative e di emergenza, si ritiene necessario al fine di garantire la migliore assistenza sanitaria ai pazienti coinvolti, di richiedere da parte dei comitati etici locali un'attività di auditing presso le unità specializzate partecipanti; compito dei comitati etici locali sarà quello di verificare la costante fattibilità dello studio presso la struttura di competenza, la presenza delle caratteristiche richieste per le unità specialistiche.

18-8-2003

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 190

SITS-Most: Clinical Trial Protocol Summary

 SITS Registro Internazionale della Trombolisi nell'Ictus			SITS-MOST
Data del Protocollo: 12-12-2002	Versione del Protocollo: Finale	Periodo dello Studio: Q1 2003-Q4 2005	Nome del farmaco: Alteplase (Actilyse®)
Titolo dello studio: Studio osservazionale sulla sicurezza ed efficacia del rt-PA e.v. (0.9 mg/kg), somministrato entro 3 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con ictus ischemico acuto, secondo il Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto (RCP).			
Ricercatori: Studio multicentrico internazionale			
Centri partecipanti: 100-200 Centri per Ictus nei paesi dell'U.E.			
Fase Clinica: IV			
Obiettivi: valutare sicurezza ed efficacia del rt-PA e.v. (0.9 mg/kg) somministrato entro 3 ore dall'esordio dei sintomi di un ictus ischemico acuto			
Metodologia: Studio internazionale, multicentrico, in aperto entro 3 h dall'esordio di un ictus ischemico acuto, che confronta l'incidenza di emorragia intracerebrale sintomatica (SICH), mortalità ed indipendenza funzionale a 3 mesi dal trattamento, con quelle di una revisione sistematica di pazienti trattati entro 3 ore con t-PA in studi randomizzati controllati.			
N° di soggetti: totale: >1000			
Diagnosi e principale criterio di inclusione: ictus ischemico acuto entro 3 ore dall'esordio			
Test del Prodotto: dose: 0.9 mg/kg di peso corporeo, 10% in bolo di 1 min. via di somm.: infusione endovenosa			
Durata del trattamento: 1 ora			
Terapia di Rifer: Braccio attivo dei precedenti studi randomizzati controllati con rt-PA dose: N/A via di somm.: N/A			
Variabili di esito clinico: Variabili primarie: di sicurezza SICH a 36 ore, mortalità a 3 mesi Variabile secondaria: di efficacia: Indipendenza nelle attività di vita quotidiane a 3 mesi			
Metodi Statistici: Analisi osservazionale e descrittiva			
Confronto di esito clinico: Confronto storico di percentuali (con intervalli di confidenza del 95%) di pazienti con SICH, mortalità e indipendenza, con quelle di una revisione sistematica di pazienti trattati entro 3 ore con t-PA in studi randomizzati controllati.			

Bibliografia.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Summary information on a referral opinion following an arbitration pursuant to article 29 of directive 2001/83 EC, for actilyse. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/334602en.pdf>

Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000213.
AA Vari. SPREAD 2003. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Terapia acuta dell'ictus ischemico. Capitolo 10. www.spread.it

03A09413