

■ **DETERMINAZIONE 16 Novembre 2007**

Determina per l'implementazione del SITS-ISTR: proseguimento dello studio post-marketing Surveillance SITS-MOST. (Determinazione n. 1/AE). (GU n. 278 del 29-11-2007)

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;

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;

Visto il regolamento di organizzazione, di amministrazione, dell'ordinamento del personale dell'AIFA pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 145 del 29 giugno 2005;

Visto il decreto del Ministero della salute 24 luglio 2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 190 del 18 agosto 2003;

Visto il rapporto di valutazione "7th Joint Assessment Report on Trial Progress ECASS-III & SITS-MOST Study - 16/06/2006, Committee for Medicinal Products for human use" sui risultati dello studio SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study) in merito all'utilizzo di rt-PA (Alteplase) in paziente con ictus ischemico, i cui risultati sono allegati alla presente determina e ne costituiscono parte integrante;

Visto il verbale della commissione tecnico scientifica dell'AIFA del 7 novembre 2007 che recepisce la valutazione del CHMP e valuta positivamente l'implementazione dell'utilizzo delle specialita' medicinali a base di Alteplase nel rispetto del decreto del Ministero della salute 24 luglio 2003, Gazzetta Ufficiale n. 190 del 18 agosto 2003 in Italia;

Visto l'avvio del registro internazionale SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register);

Considerato che, al fine di assicurare il mantenimento dei livelli di sicurezza ed efficacia conseguiti nel SITS-MOST e di favorire il riconoscimento, l'implementazione e la collaborazione di nuovi centri clinici per la trombolisi, garantendone la formazione e l'uniformita' operativa, si ritiene necessario:

a) proseguire la registrazione dei pazienti trattati nel registro internazionale SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register, <http://www.acutestroke.org>);

b) confermare il processo di accreditamento dei centri clinici per la trombolisi con le stesse modalita' fin qui seguite;

Considerato che il registro SITS-ISTR mantiene la stessa piattaforma informatica e la stessa struttura organizzativa del SITS-MOST, con un coordinatore nazionale per l'Italia (Universita' "La Sapienza" di Roma, dott. Danilo Toni), e che a questo, inoltre, saranno affiancati coordinatori regionali cosi' da rendere piu' razionale la distribuzione territoriale dei centri per la trombolisi, la verifica periodica della persistenza delle caratteristiche descritte dal decreto ministeriale 24 luglio 2003, e le comunicazioni periodiche riguardo la sicurezza e l'efficacia del trattamento, oltre che sulle eventuali misure da adottare in caso di tassi di mortalita'

inattesi e di aggiornamenti sul profilo beneficio/rischio del farmaco;

Determina:

Art. 1.

#### Protocollo di monitoraggio

1. L'impiego a carico del Servizio sanitario nazionale delle specialita' medicinali a base di Alteplase per il trattamento dell'ictus cerebri e' ammesso nel rispetto delle informazioni contenute nella scheda tecnica e nelle Stroke units, cosi' come definite nel decreto di A.I.C. (decreto ministeriale 24 luglio 2003) che fa parte integrante del presente decreto.

2. Le regioni e le province autonome identificano idonei centri secondo le indicazioni riportate nella presente determina.

3. Un uso ottimale dell'Alteplase in pazienti selezionati deve rispettare le seguenti condizioni:

trattamento entro tre 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 equipe e 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.

Art. 2.

#### Caratteristiche dei centri per la partecipazione allo studio

1. Al fine prioritario di salvaguardare la sicurezza del paziente e di assicurare l'utilizzo ottimale del farmaco, il trattamento deve essere riservato esclusivamente ai centri dotati dei requisiti di seguito elencati: (vedi anche Linee guida SPREAD: [www.spread.it](http://www.spread.it)):

il centro deve avere una solida esperienza nel trattamento dell'ictus acuto ed un accesso diretto alle unita' di emergenza dell'ospedale in cui e' inserito (il medico in servizio presso l'unita' di emergenza deve avere l'autorita' di iniziare la trombolisi, o deve poter interpellare immediatamente il medico dotato di questa autorita'; 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);

per quanto concerne la consulenza neurochirurgia, alla luce delle difformi interpretazioni date nel corso del progetto SITS-MOST dalle diverse regioni e province autonome, si precisa che la possibilita' di attivare una consulenza (entro un lasso di tempo utile dalla diagnosi di ematoma cerebrale), anche in assenza di una neurochirurgia in sede ed eventualmente anche tramite il ricorso a tele-consulto, e' considerata condizione sufficiente a definire l'idoneita' del centro clinico alla trombolisi;

il centro deve avere una struttura dedicata ad hoc, ovvero un reparto specializzato nella gestione dell'ictus acuto sotto la responsabilita' di un neurologo o, in alternativa, di un medico esperto nella gestione in emergenza del paziente con ictus acuto, ed in grado di riconoscere e gestire le possibili complicanze del trattamento con Alteplase, e coordinante un team multidisciplinare

comprendente una equipe 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 neuro-radiologi ed i radiologi (responsabili della valutazione della TAC), che utilizzano il farmaco devono aver esperienza di terapia trombolitica, ovvero debbono aver partecipato a programmi di formazione clinica sulla terapia trombolitica nell'ictus.

2. Le regioni e le province autonome individueranno tramite comunicazione ufficiale i centri idonei sul loro territorio da autorizzare 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 decreto ministeriale 24 luglio 2003. Le regioni e le province autonome sono altresì invitate alla verifica periodica della persistenza in tali strutture delle caratteristiche richieste. Le regioni e le province autonome daranno comunicazione tempestiva all'Agenzia italiana del farmaco ed al coordinatore italiano del registro SITS-ISTR dell'elenco delle strutture ove i centri clinici sono individuati, oltre 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.

3. Data la particolarità della terapia e l'importanza della corretta conduzione di questa, 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 ai comitati etici locali di confermare la sussistenza nei centri delle caratteristiche richieste dal presente decreto e di vigilare sulla loro persistenza nel tempo attraverso un'attività di auditing.

4. I centri clinici dovranno fare richiesta di partecipazione al registri europeo SITS-ISTR alla struttura di coordinamento centrale localizzata a Stoccolma presso il Karolinska Institut ([www.acutestroke.org](http://www.acutestroke.org)), dalla quale la richiesta stessa verrà inoltrata ad una struttura di coordinamento nazionale per la definitiva approvazione del centro.

5. Una volta approvato ed attivato, il centro clinico dovrà registrare tutti i trattamenti di trombolisi con Alteplase effettuati.

#### Art. 3.

La presente determina entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 16 novembre 2007

Il direttore generale: Martini

STUDIO POST-MARKETING SURVEILLANCE SITS-MOST

Lo studio di monitoraggio post-marketing SITS-MOST, studio osservazionale, con gruppo comparativo storico rappresentato dai pazienti trattati con rt-PA entro tre ore nei trial randomizzati controllati (RCT), e' stato svolto quindi con lo scopo di:

a) chiarire il rapporto beneficio/rischio del trattamento nella popolazione europea, valutando attentamente gli aspetti di sicurezza in particolare riguardo l'incidenza di emorragie intracraniche sintomatiche (SICH);

b) proporre un modello di risk-management predittivo per l'individuazione dei pazienti a maggior rischio di effetti negativi;

c) implementare la qualita' dei centri per la trombolisi.

L'analisi dei risultati del SITS-MOST dimostra che la trombolisi con Alteplase e' stata correttamente implementata in Europa con margini di sicurezza ed efficacia comparabili a quelli dei RCT e, quindi, lo studio puo' considerarsi concluso in relazione alla valutazione della sicurezza del trattamento.

In Italia lo studio SITS-MOST e' stato regolamentato dal "Protocollo SITS-MOST: progetto di monitoraggio post-marketing per indicazione terapeutica ictus ischemico acuto" (decreto del Ministero della salute 24 luglio 2003, Gazzetta Ufficiale n. 190 del 18 agosto 2003).

Il protocollo prevede una procedura di identificazione ed attivazione dei centri per la trombolisi secondo caratteristiche organizzative e strutturali previste dallo studio SITS-MOST. Tale procedura richiede l'iniziale accreditamento da parte delle regioni o delle province autonome, seguito dall'approvazione dei comitati etici locali e, infine, dall'ammissione allo studio da parte di un coordinatore nazionale. Nel complesso l'Italia ha partecipato allo studio col maggior numero di centri attivi e, soprattutto, col maggior numero di centri senza precedente esperienza di trombolisi, in ottemperanza al mandato del progetto SITS-MOST che aveva tra le sue finalita' l'implementazione e la formazione dei centri. E, pur avendo trattato pazienti mediamente piu' gravi rispetto ad altri Paesi europei, i risultati sono stati analoghi a quelli globali sia in termini di sicurezza che di efficacia.

Lo studio ha utilizzato un registro su web per riportare i dati dei pazienti trattati. Questo ha permesso di effettuare una farmacovigilanza continua, tramite la rilevazione in tempo reale dei dati di sicurezza ed efficacia, oltre che il confronto continuo dei risultati dei singoli centri con quelli dell'intero gruppo, creando una comunita' virtuale fondamentale per il raggiungimento ed il mantenimento di standard operativi europei.