AO Brotzu

Deliberazione 930

adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 2 4 APR. 2018

Oggetto: Autorizzazione Affiancamento del Farmaco Trisenox di cui alla delibera n. 2234/2017 con il Farmaco Phenasen per il trattamento di pazienti affetti da leucemia promielocitica per la SC Farmacia. Ditta Teva. Cod CIG 723571199A.

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire dal 2 6 APR. 2018
per gg.15 consecutivi e posta a disposizione per la consultazione.

Il Direttore Amministrativo

IL DIRETTORE GENERALE	Dott.ssa Graziella Pintus
Coadiuvato dal	
Direttore Amministrativo:	Dott.ssa Laura Balata
dal Direttore Sanitario:	Dott. Vinicio Atzeni

Su proposta del Servizio Acquisti Beni e Servizi

RICHIAMATI il Decreto Legislativo n° 502/92 e s.m.i.

le LL.RR. n° 10/06 e n° 23/2014 e s.m.i.;

PREMESSO che, con delibera n. 2234 del 24.11.2017 è stata recepita l'aggiudicazione di cui alla Determinazione n. 40322 Rep 2095 del 08.08.2017 del Servizio della Centrale Regionale di Committenza SardegnaCAT per la fornitura di Farmaci, per la parte di pertinenza di questa Azienda Ospedaliera, affidando a varie Ditte la fornitura per anni tre di farmaci per una spesa triennale pari A € 116.864.491,18+iva;

VISTA la nota prot. n. 927 del 23.04.2018 (All. "A" fg. 1) con cui il Direttore del Servizio Farmacia ha richiesto l'affiancamento del farmaco Trisenox, la cui aggiudicazione è stata recepita con la delibera n. 2234 del 24.11.2017 con il Farmaco Phenasen, a seguito della sopravvenuta carenza del farmaco originariamente aggiudicato;

CONSIDERATO che l'AIFA con nota informativa del 27.07.2017 ha autorizzato la Ditta Teva all'importazione del farmaco Phenasen che contiene lo stesso principio attivo del farmaco Trisenox nella stessa concentrazione e commercializzato in flaconcini piuttosto che in fiale, entrambi necessari per il trattamento della leucemia promielocitica (All. "B" fg. 7);

RITENUTO pertanto, al fine di assicurare la continuità terapeutica, di autorizzare l'affiancamento senza oneri aggiuntivi, del farmaco Trisenox, affidato con delibera n. 2234 del 24.11.2017 a favore della Ditta Teva, con il farmaco Phenasen alle stesse condizioni economiche di aggiudicazione di cui alla suddetta deliberazione e fino al persistere della carenza nel mercato europeo del farmaco Trisenox;

DELIBERA

per i motivi esplicitati in premessa:

- di autorizzare al fine di assicurare la continuità terapeutica, di autorizzare l'affiancamento senza oneri aggiuntivi, del farmaco Trisenox, affidato con delibera n. 2234 del 24.11.2017 a favore della Ditta Teva, con il farmaco Phenasen alle stesse condizioni economiche di aggiudicazione di cui alla suddetta deliberazione e fino al persistere della carenza nel mercato europeo del farmaco Trisenox.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Laura Balata

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Vinicio Atzèni

IL DIRETTORE GENERALE
Dott.ssa Graziella Pintus

Resp. Serv. Acquisti Beni e Servizi Dott. A. Foddis

Resp. Sett. Acquisiz. Beni – P.I. Dott.ssa A.M.Marongiu

Rif. M.E

AO Brotzu

SC FARMACIA

Sistema Sanitario
Regione Sardegna

Prot. n° 927 del 23 aprile 2018

Al sig Dir.SC Servizio Acquisti Beni e Servizi
Dr.ssa Agnese Foddis
SEDE

Oggetto: Importazione Phenasen®

Vista la nota AIFA che autorizza la ditta Teva ad importare il farmaco Phenasen, in sostituzione del farmaco Trisenox, aggiudicato con delibera CAT FARMA 1(determinazione 40322 REP 2095 del 08.08.2017)recepita dalla AOB con delibera n° 2234/2017. si chiede che il prodotto Phenasen codice Areas 1303551, sia inserito nel contratto Teva (2017/730).
Si allega nota AIFA.
Cordiali saluti

Il Direttore della SC Farmacia
Dr.ssa Michela Pellecchia

Sistema Sanitario Regione Sardegna
Azienda Ospedaliera G. Brotzu
P.le Ricchi, 1 - 09134 – Cagliari
P.iva: 02315520920

SC FARMACIA
tel. 070 539209
fax 070 531294
mail: farmacia@aob.it

Ospedale San Michele
P.le Ricchi, 1
09134 – Cagliari
www.aobrotzu.it

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE

CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E

L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

27 luglio 2017

Stato di carenza di Trisenox (triossido di arsenico, 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione): sostituzione con farmaco importato a base di triossido di arsenico 1 mg/ml (Phenasen) durante lo stato di carenza

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Teva B.V. (azienda titolare di AIC del prodotto medicinale Trisenox) in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), vuole informarla di quanto segue:

Riassunto:

- **I problemi di produzione di Trisenox porteranno ad uno stato di carenza del prodotto nei mercati europei entro metà/fine agosto 2017. La sicurezza e l'efficacia del prodotto attualmente in commercio non sono influenzate da tali problematiche di produzione.**
- **Al fine di assicurare la continuità della fornitura, viene rilasciata dall'ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico dell'AIFA l'autorizzazione all'importazione dall'Australia del farmaco equivalente Phenasen (prodotto da Phebra Pty Ltd) contenente 1 mg/ml di triossido di arsenico.**
- **Phenasen e Trisenox contengono lo stesso principio attivo (triossido di arsenico) nella stessa concentrazione totale: 10 mg di triossido di arsenico in 10 ml. Mentre Trisenox è disponibile in fiale, Phenasen è disponibile in flaconcino.**

Informazioni di base Trisenox (triossido di arsenico) è indicato per l'induzione della remissione e come terapia di consolidamento in pazienti adulti affetti da:

• Leucemia promielocitica acuta (LPA) (conta leucocitaria ≤ 10 x 10^3/µl) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio, in combinazione con acido all-*trans*-retinoico (ATRA)

• Leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata/refrattaria (il trattamento precedente deve aver incluso un retinoide e una chemioterapia)caratterizzata dalla presenza della traslocazione t (15; 17) e/o dalla presenza del gene leucemia promielocitica/recettore alfa dell'acido retinoico (PML/RAR-alfa).

Teva ha recentemente cambiato il produttore di Trisenox. Tale produttore è stato approvato nell'Unione europea il 05 maggio 2017.

Tuttavia, ci sono stati alcuni problemi di produzione con il nuovo produttore che sta lavorando attentamente per risolvere tali problematiche. In seguito ad un'ispezione visiva di alcuni lotti di Trisenox, è stato osservato che la soluzione nelle fiale era semitrasparente anziché essere chiara. E' in corso un'investigazione per identificare la motivazione e le necessarie azioni correttive e preventive. Nessun lotto verrà rilasciato sul mercato europeo dal nuovo produttore fino a quando l'investigazione non sarà completata con esito soddisfacente. Le fiale di Trisenox attualmente in commercio non sono interessate da questi problemi di fabbricazione.

Attualmente i mercati europei vengono riforniti con le fiale di Trisenox prodotte dal produttore precedentemente registrato. Tuttavia questo stock è in calo e sebbene Teva stia facendo ogni sforzo per ridistribuire le scorte nei mercati europei, si prevede che tali scorte verranno esaurite entro metà / fine agosto 2017. Al fine di assicurare la continuità della fornitura, Teva ha deciso di importare in Europa dall'Australia un farmaco equivalente contenente 1 mg/ml di triossido di arsenico (Phenasen prodotto da Phebra Pty Ltd).

Phenasen e Trisenox contengono lo stesso principio attivo (triossido di arsenico) nella stessa concentrazione totale: 10 mg di triossido di arsenico in 10 ml. Mentre Trisenox è disponibile in fiale, Phenasen è disponibile in flaconcino.

Richiamo alla segnalazione:

La preghiamo di continuare a segnalare le sospette reazioni avverse secondo una delle seguenti modalità:

- direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata;
- compilando la scheda (elettronica o cartacea) da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa. Sarà cura di quest'ultimo inoltrarla al Responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Allegati

Trisenox e Phenasen (triossido di arsenico): differenze delle informazioni sui due prodotti

Allegato

IMPORTANTI INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

Trisenox e Phenasen (triossido di arsenico)
1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione:
differenze tra le informazioni sul prodotto

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO: Phenasen

10 ml di prodotto contengono 10 mg di triossido di arsenico come principio attivo. Esso contiene anche idrossido di sodio ed acqua per iniezioni. Viene aggiunto acido cloridrico per l'aggiustamento del pH. È una soluzione sterile monouso e non contiene conservanti antimicrobici. Il range del pH di Phenasen è 5,0-8,5. Phenasen deve essere diluito prima dell'uso. Phenasen (triossido di arsenico soluzione iniettabile 10 mg/10 ml) è confezionato sotto forma di fiale da 10 ml in scatole da 10 fiale. Conservare ad una temperatura inferiore a 30°C.

INDICAZIONI

- Per l'induzione della remissione ed il consolidamento in pazienti con leucemia promielocitica acuta (LPA) che sono refrattari o che hanno recidivato in seguito a trattamento con retinoidi e chemioterapia a base di antracicline, e la cui LPA è caratterizzata dalla presenza della traslocazione t(15:17) o dall'espressione del gene PML/RAR-alfa.

- Per l'induzione della remissione e il consolidamento in pazienti con leucemia promielocitica acuta (LPA) non trattata in precedenza in associazione con acido all-*trans* retinoico (ATRA) e/o chemioterapia e la cui LPA è caratterizzata dalla presenza della traslocazione t(15:17) o dall'espressione del gene PML/RAR-alfa. (L'indicazione non è limitata ai pazienti con LPA a rischio basso -intermedio).

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Posologia
0,15 mg/kg/die diluiti con 100 - 250 ml di soluzione iniettabile di glucosio al 5% o una soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% e somministrati per via endovenosa (iv) nell'arco di due ore.

Una volta diluita, la soluzione deve essere utilizzata il più presto possibile. È una soluzione sterile monouso e non contiene conservanti antimicrobici. Se la conservazione è necessaria, la soluzione preparata deve essere refrigerata fra 2°C e 8°C e conservata per non più di 24 ore prima di venire smaltita.

Schema posologico
I pazienti con LPA di nuova diagnosi si dividono in:

Pazienti ad alto rischio: ATO in combinazione con ATRA + chemioterapia (questa indicazione non è riportata nella scheda tecnica di Trisenox).

Pazienti a rischio basso/intermedio: ATO in combinazione con ATRA.

- Trattamento di induzione: 0,15 mg/kg/die dal giorno 1 fino a remissione ematologica completa o per un massimo di 60 giorni. Se non si consegue una remissione completa dopo 60 giorni, interrompere il trattamento (lo schema posologico equivale a quello riportato nella scheda tecnica del Trisenox)

- Trattamento di consolidamento: 0,15 mg/kg/die per 5 giorni la settimana. 4 settimane di trattamento e 4 settimane di sospensione per un totale di 4 cicli (lo schema posologico equivale a quello riportato nella scheda tecnica del Trisenox).

Leucemia promielocitica acuta recidivata o refrattaria

- Trattamento di induzione: per l'induzione si somministra un'infusione giornaliera di 0.15mg/kg/die che viene continuata fino a quando si consegue la remissione del midollo osseo. Se dopo 60 giorni tale remissione non viene conseguita, il trattamento deve essere sospeso. (la posologia è leggermente differente rispetto a quanto riportato nella scheda tecnica del Trisenox. la dose invece è la stessa).

- Trattamento di consolidamento: un ciclo additivo di consolidamento del trattamento può iniziare 3-4 settimane dopo il completamento del ciclo di induzione. La dose è la stessa usata per l'induzione, tranne che vengono somministrate 25 dosi giornaliere in un arco di tempo di 5 settimane al massimo (lo schema posologico equivale a quello riportato nella scheda tecnica del Trisenox).

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO: Trisenox

Trisenox 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

Un ml di Trisenox contiene 1 mg di triossido di arsenico.

Natura e contenuto del contenitore
Fiala di vetro al borosilicato di tipo I contenente 10 ml di concentrato. Ogni confezione contiene 10 fiale.

Elenco degli eccipienti: Idrossido di sodio, acido cloridrico (come regolatore del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Non congelare.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

E' indicato per l'induzione della remissione e come terapia di consolidamento in pazienti adulti affetti da:

- leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio (conta leucocitaria ≤10 x 103 /µL) in combinazione con acido all-*trans* retinoico (ATRA)
- leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata/refrattaria (il trattamento precedente deve aver incluso un retinoide e chemioterapia)

caratterizzata dalla presenza della traslocazione t(15;17) e/o dalla presenza del gene Leucemia Promielocitica/recettore alfa dell'acido retinoico (PML/RAR-alfa).

Il tasso di risposta al triossido di arsenico di altri sottotipi di leucemia mieloide acuta non è stato determinato.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Modo di somministrazione

Trisenox deve essere diluito con 100-250 ml di soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), immediatamente dopo averlo aspirato dalla fiala. È esclusivamente monouso e le parti inutilizzate di ciascuna fiala devono essere smaltite secondo modalità appropriate. Non conservare le parti non utilizzate per una somministrazione successiva.
Dopo diluizione in soluzioni endovenose, Trisenox si mantiene stabile dal punto di vista chimico e fisico per 24 ore a 15-30°C e per 48 ore a temperature refrigerate (2-8°C). Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se esso non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso, prima dell'utilizzo del prodotto, sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 24 ore a 2°-8°C, a meno che non si sia effettuata la diluizione in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Posologia

Leucemia promielocitica acuta (LPA) a rischio basso/intermedio di nuova diagnosi

- Programma del trattamento di induzione: Trisenox deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/die tutti i giorni, fino alla remissione completa. Se la remissione completa non si verifica entro il 60° giorno, la somministrazione deve essere interrotta.

- Programma del trattamento di consolidamento: Trisenox deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/die 5 giorni a settimana. Il trattamento deve essere proseguito per 4 settimane, seguite da 4 settimane di sospensione, per un totale di 4 cicli.

Leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata/refrattaria

- Programma del trattamento di induzione: Trisenox deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose fissa di 0,15 mg/kg/die tutti i giorni, fino alla remissione completa (presenza di meno del 5% di blasti nel midollo osseo cellulare, con nessun segno della presenza di cellule leucemiche). Se la remissione completa non si verifica entro il 50° giorno, la somministrazione deve essere interrotta.

- Programma del trattamento di consolidamento: Il trattamento di consolidamento deve iniziare tra le 3 e le 4 settimane successive al completamento della terapia di induzione. Trisenox deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/die per 25 dosi, somministrata 5 giorni la settimana, seguita da 2 giorni di sospensione e ripetuta per 5 settimane.

COMMENTI:

Phenasen e Trisenox: entrambi i prodotti contengono triossido di arsenico come principio attivo alla stessa concentrazione: 10 ml contengono 10 mg di triossido di arsenico.
Tuttavia:

- Phenasen è disponibile in flaconcini
- Trisenox è disponibile in fiale

INDICAZIONI:

Pazienti affetti da leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi:

- Phenasen: l'indicazione non è limitata a pazienti affetti da LPA a rischio basso/intermedio
- Trisenox: l'indicazione è limitata solo a pazienti affetti da LPA a rischio basso/intermedio

Inoltre, nei pazienti affetti da LPA di nuova diagnosi, Phenasen può essere somministrato in combinazione con acido all-*trans* retinoico (ATRA) e/o chemioterapia sulla base della stratificazione del rischio.

Al contrario Trisenox può essere somministrato in combinazione con acido all-*trans* retinoico (ATRA) solo in pazienti affetti da leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE:

- Phenasen: esiste un differente schema posologico per i pazienti affetti da LPA di nuova diagnosi sulla base della stratificazione del rischio:
  - Alto rischio (pazienti con conta leucocitaria >10 x 10^9/L): include la combinazione di ATRA + chemioterapia + ATO. Questa indicazione non è inclusa nella scheda tecnica di Trisenox.
  - Rischio basso/intermedio (pazienti con conta leucocitaria ≤ 10 x 10^9/L): include ATRA + ATO. Questo schema posologico per pazienti a rischio basso/intermedio è uguale a quanto riportato nella scheda tecnica di Trisenox e Phenasen.

- Phenasen: esiste un differente schema posologico per i pazienti affetti da leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata/refrattaria
    - Induzione è pari a 60 giorni nelle informazioni sul prodotto di Phenasen, mentre è pari a 50 giorni nella scheda tecnica di Trisenox
    - Consolidamento: lo schema posologico è lo stesso sia nelle informazioni sul prodotto di Phenasen sia in quella di Trisenox.
- Modifica della dose a causa di eventi avversi correlati al trattamento (grado 3 o maggiore, secondo i National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)
  I pazienti che presentano queste reazioni devono riprendere il trattamento solo dopo la risoluzione dell'evento tossico o dopo il recupero delle condizioni basali dall'anomalia che ha provocato l'interruzione. In tali casi, il trattamento deve essere ripreso ad una dose pari al 50% di quella giornaliera precedente. Tuttavia esiste una piccola differenza nelle tempistiche con cui avviene l'aumento della dose al 100% di quella originale:
    - Phenasen: se l'evento tossico non ricompare entro 3 giorni dalla ripresa del trattamento alla dose ridotta, si può riportare la dose al 100% di quella originale. I pazienti che manifestino una recidiva della tossicità devono interrompere il trattamento in modo permanente.
    - Trisenox: se l'evento tossico non si ripresenta entro 7 giorni dalla ripresa del trattamento alla dose ridotta, la dose giornaliera può essere nuovamente aumentata al 100% di quella originale. I pazienti che manifestino una tossicità ricorrente devono essere esclusi dal trattamento.
    - Inoltre per i sintomi relativi al prolungamento dell'intervallo QT, nella scheda tecnica di Trisenox: dopo il recupero, il trattamento deve essere ripreso ad una dose pari al 50% di quella giornaliera precedente. Se il prolungamento dell'intervallo QTc non si ripresenta entro 7 giorni dalla ripresa del trattamento alla dose ridotta, il trattamento con Trisenox può essere ripreso ad una dose di 0.11mg/kg di peso corporeo al giorno per una seconda settimana. La dose giornaliera può essere nuovamente aumentata al 100% di quella originale se non si verifica alcun prolungamento.
    - Questo specifico aumento graduale della dose in 2 passaggi nei pazienti con sincope o battito cardiaco rapido o irregolare e prolungamento dell'intervallo QT non è menzionata nelle informazioni sul prodotto di Phenasen.