



REGIONE MARCHE
GIUNTA REGIONALE



AGENZIA REGIONALE SANITARIA
P.F. Assistenza Farmaceutica
Il Dirigente

Prot. n. 6529/ARS/ASF/P

Ancona, 23/06/2016

**Al Direttore Generale
ASUR Marche**

**Al Direttore Generale
A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona**

**Al Direttore Generale
A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord**

**Al Direttore Generale
I.N.R.C.A**

Ai Direttori di Area Vasta

LORO SEDI

OGGETTO: Centri autorizzati alla diagnosi e prescrizione di farmaci sottoposti a limitazione

Con riferimento all'oggetto, si trasmette in allegato la documentazione relativa al farmaco **HEMANGIOL propranololo**.

Poiché il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto RCP approvato dall'European Medicines Agency EMA cita testualmente al punto 4.2 Posologia e modo di somministrazione "Il trattamento con Hemangiolo deve essere iniziato da medici con esperienza nella diagnosi, nel trattamento e nella gestione degli emangiomi infantili, in ambiente clinico controllato dove siano disponibili strutture idonee per la gestione delle reazioni avverse, comprese quelle che richiedono interventi urgenti", si comunica che al fine di garantire al paziente condizioni di assoluta sicurezza, **il centro prescrittore dovrà garantire l'erogazione diretta DD del medicinale Hemangiolo.**

Si coglie l'occasione per comunicare che la presente nota può essere scaricata dal sito web dell'ARS Marche:

<http://www.ars.marche.it/Assistenzafarmaceutica/Centriautorizzatialladiagnosieprescrizione.asp>

X

Cordiali saluti.

Stefano Sagratella

CENTRI AUTORIZZATI ALLA DIAGNOSI E PRESCRIZIONE DI FARMACI SOTTOPOSTI A LIMITAZIONE

HEMANGIOL (PROPRANOLOLO)

FARMACO

HEMANGIOL

PRINCIPIO ATTIVO

PROPRANOLOLO

DOCUMENTAZIONE

Determina AIFA: n. 426 del 17 marzo 2016;

OGGETTO: Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano HEMANGIOL;

DISPOSIZIONE: Rimborsabilità a carico del SSN a partire dal 06-04-2016. Il medicinale sarà immesso in commercio dal 13-07-2016.

INDICAZIONE TERAPEUTICA

HEMANGIOL è indicato per il trattamento di emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica:

- Emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni;
- Emangiomi ulcerali accompagnati da dolore e/o non rispondenti ai normali interventi di medicazione;
- Emangiomi a rischio di cicatrici o deformazioni permanenti.

Il trattamento deve essere iniziato in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi.

GAZZETTA UFFICIALE

N°: 79 del 05-04-2016 (in allegato).

RIMBORSABILITA'

1. Classe di rimborsabilità A/PHT;
2. Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali;
3. Validità del contratto 24 mesi.

FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti individuati dalle regioni - (RNRL).

PRESCRIZIONI A CARICO SSN

1. Gli specialisti individuati dovranno compilare il piano terapeutico (PT) così come indicato dalla Determina AIFA n. 426/2016 (in allegato) e a quanto previsto dall'allegato 2 e successive modifiche, alla determinazione 29 ottobre 2004 – PHT Prontuario della distribuzione diretta.

CENTRI AUTORIZZATI

Secondo quanto indicato nella suddetta Determina AIFA 426/2016, si comunica che saranno autorizzati alla prescrizione i Centri di:

- Pediatria e Neonatologia,
- Chirurgia pediatrica,
- Chirurgia vascolare,
- Dermatologia,
- Cardiologia pediatrica,
- Chirurgia plastica.

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 17 marzo 2016.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Hemangiob». (Determina n. 426/2016).

Per il regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale HEMANGIOL (propranololo) – autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione Europea con la decisione del 23 aprile 2014 ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/14/919/001 3,75 mg/ml – soluzione orale – uso orale – flacone (vetro) 120 ml + siringa (PP) – 1 flacone

Titolare A.I.C.: PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

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 come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

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 è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica" con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 40, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, recante "Misure di razionalizzazione della finanza

pubblica", che individua i margini della distribuzione per aziende farmaceutiche, grossisti e farmacisti;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping";

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni ;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Visto il Regolamento n. 726/2004/CE;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)", pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determinazione AIFA del 27 settembre 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale*, Serie generale n. 227, del 29 settembre 2006 concernente "Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata";

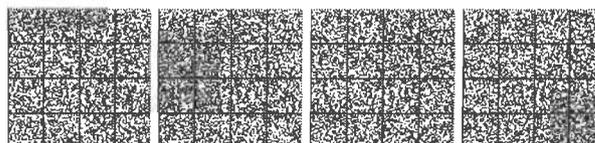
Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione, ai fini della rimborsabilità;

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 23 aprile 2015;

Visto il parere del Comitato prezzi e rimborso nella seduta del 27 gennaio 2016;

Vista la deliberazione n. 7 in data 19 febbraio 2016 del Consiglio di amministrazione dell'AIFA adottata su proposta del direttore generale;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;



Determina:

Art. 1.

*Descrizione del medicinale
e attribuzione n. AIC*

Alla specialità medicinale HEMANGIOL nelle confezioni indicate vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Confezione

3,75 mg/ml – soluzione orale – uso orale – flacone (vetro) 120 ml + siringa (PP) – 1 flacone

AIC n. 043368012/E (in base 10) 19CHLD (in base 32)

Indicazioni terapeutiche: HEMANGIOL è indicato nel trattamento di emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica:

— Emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni;

— Emangiomi ulcerati accompagnati da dolore e/o non rispondenti ai normali interventi di medicazione;

— Emangiomi a rischio di cicatrici o deformazioni permanenti.

Il trattamento deve essere iniziato in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi.

Art. 2.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

La specialità medicinale HEMANGIOL è classificata come segue:

Confezione

3,75 mg/ml – soluzione orale – uso orale – flacone (vetro) 120 ml + siringa (PP) – 1 flacone

AIC n. 043368012/E (in base 10) 19CHLD (in base 32)

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 200,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 330,08

Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo Ex Factory come da condizioni negoziali.

Validità del contratto: 24 mesi

Art. 3.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale HEMANGIOL è la seguente: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri

o di specialisti – centri specialistici individuati dalle regioni (RNRL).

Art. 4.

Condizioni e modalità di impiego

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT) come da scheda allegata alla presente determina (all. 1) e a quanto previsto dall'allegato 2 e successive modifiche, alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta -, pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004.

Art. 5.

Disposizioni finali

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 17 marzo 2016

Il direttore generale: PANI

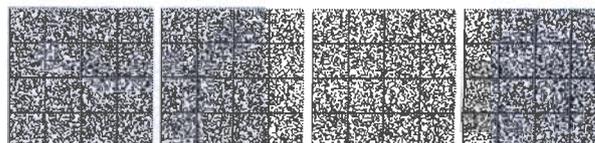
ALLEGATO

PIANO TERAPEUTICO PER HEMANGIOL®

CONSIDERAZIONI GENERALI SULL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA:

L'evidenza di efficacia del propranololo nel trattamento dell'emangiomas infantile è sostenuta da studi osservazionali (1-5), e da tre studi randomizzato caso-controllo (6-8). Il propranololo è un betabloccante non selettivo utilizzato in campo cardiovascolare in funzione antiaritmica e antiipertensiva. Il profilo di sicurezza, in generale, è decisamente favorevole con una bassa incidenza, alle dosi terapeutiche e con indicazione appropriata, di effetti collaterali (principalmente ipotensione e bradicardia, ipoglicemia soprattutto nel neonato e lattante, broncospasmo in soggetti con atopie).

In campo pediatrico l'efficacia e sicurezza del propranololo come farmaco cardiovascolare sono ampiamente documentate da molti decenni (9) e non vi sono report indicativi di mortalità o significativa morbilità in campo pediatrico per somministrazione per via orale e nelle dosi raccomandate (10) come anche evidenziato dalla revisione della letteratura nella Consensus Conference della American Academy of Pediatrics (11) e le linee della Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari (SISAV) (12). Anche il valore di uno screening cardiologico pretrattamento è questionabile e non esistono elementi elettrocardiografici (salvo blocchi congeniti di grado elevato della conduzione, molto rari) e/o clinici predittivi per la stratificazione del rischio aritmico o ipo-



tensivo durante la somministrazione del farmaco (13). Si giudica importante che l'arruolamento per la terapia sia preceduto da una valutazione clinica obiettiva pediatrica completa, sufficiente ad escludere problemi cardiovascolari maggiori senza dover necessariamente ricorrere ad un consulto specialistico cardiologico preventivo in ogni caso. In particolare si raccomanda di valutare:

a) Storia familiare relativamente e patologia aritmica o connettivopatie materne.

b) Parametri vitali a riposo (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione sistemica trascutanea).

c) Presenza e qualità dei polsi arteriosi ai quattro arti (per escludere coartazione aortica e altre patologie ostruttive dell'asse vascolare arterioso in particolare la sindrome PHACES).

d) Pressione arteriosa (braccio destro e sinistro, preferibilmente ai quattro arti)

e) Segni di possibile cardiopatia (obiettività toracica completa).

Qualora si riscontrassero anomalie potrà essere eseguito ECG seguito da consulto cardiologico pediatrico. Durante la somministrazione in ambiente intraospedaliero, che si raccomanda iniziare con dosaggio pari a 1-2 mg/kg/die suddiviso in tre somministrazioni procedendo gradualmente al dosaggio target, è necessario monitorare le condizioni cliniche comprensive di frequenza cardiaca e pressione arteriosa. Il controllo glicemico viene raccomandato solo per neonati, lattanti di basso peso o pazienti defedati.

Si concorda pienamente con la necessità di un PHT-RNRL per garantire la sicurezza del paziente di fronte alla pur bassa probabilità di eventi avversi nonché per una corretta indicazione in considerazione dell'elevato prezzo del prodotto.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO:

1) Léauté-Labréz C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taleb A. Propranolol for severe hemangiomas of Infancy N Engl J Med. 2008 Jun 12; 358(24): 2649-51

2) Sans V, de la Roque ED, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. Pediatrics 2009;124:e423-31

3) Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg 2013; 131:601-613

4) Price CJ, Lattouf C, Baum B, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. Arch Dermatol 2011;147:1371-1376

5) Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. Pediatr Dermatol 2011;28:649-654

6) Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatrics 2011;128:e259-66

7) Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants <4 months of age. Br J Dermatol 2013;169:181-183

8) Léauté-Labréze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):735-46

9) Gillette P, Garson A Jr, Eterovic E, Neches W, Mullins C, McNamara DG. Oral propranolol treatment in infants and children. J Pediatr. 1978 Jan;92(1):141-4.

10) Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure toddlers. J Emerg Med. 2004 Apr;26(3):309-14

11) Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. Pediatrics. 2013;131(1):128-140. doi:10.1542/peds.2012-1691

12) Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M, Mattassi R, Vercellio G, Stillo F. Guideline for Vascular Anomalies. International Angiology 2015 in press

13) Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, de Graaf M, Sliker MG, Pasmans SG, Breur JM. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas?: A cohort study. J Am Acad Dermatol. 2015 Mar;72(3):465-72

INDICAZIONE E LIMITAZIONI ALLA RIMBORSABILITÀ:

La prescrizione può essere effettuata dalle seguenti figure mediche specialistiche:

- Pediatra/neonatalogo
- Chirurgo pediatra
- Chirurgo vascolare
- Dermatologo
- Cardiologo pediatra
- Chirurgo plastico

La rimborsabilità a carico del S.S.N., in regime di dispensazione A(PT/PHT) RNRL, è limitata a pazienti seguiti presso centri pediatrici con diagnosi, da parte di unità operativa ospedaliera pediatrica in pazienti con età >5 settimane con le seguenti caratteristiche:

A) Indicazione

- Emangioma in fase proliferativa a rischio funzionale (vista, nutrizione, udito, abilità)
- Emangioma in fase proliferativa che costituisce minaccia per la vita (epatico, laringeo)
- Emangioma complicato da ulcerazione (dolore e rischio emorragico) che non risponde ai trattamenti topici
- Emangioma ed elevato rischio estetico

B) Posologia (avvio terapia e mantenimento):

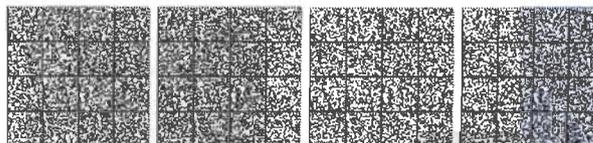
- Prima settimana di terapia: 1 mg/kg/die suddiviso in 2-3 somministrazioni giornaliere
- Seconda settimana : 2 mg/kg/die suddiviso in 2-3 somministrazioni giornaliere
- Dalla terza settimana in poi: fino a 3 mg/kg/die suddiviso in 2-3 somministrazioni giornaliere

C) Durata terapia

- Almeno sei mesi
- Secondo ciclo di terapeutico nel caso di recidiva alla sospensione della terapia

D) Principali controindicazioni al trattamento:

- Prematuri di età effettiva inferiore a 5 settimane
- Evidenza clinico-anamnestica di broncospasmo
- Blocchi atrioventricolari e malattia del nodo del seno
- Bradicardia ed ipotensione arteriosa secondo i limiti per età
- Cardiopatia con deficit miocardico di tipo contrattile



Piano Terapeutico
per la prescrizione Hemangioli
 (da compilarsi ai fini della rimborsabilità a cura XXXXXXXX)

<i>Informazioni generali/anagrafiche</i>	
Azienda Sanitaria _____	
Unità Operativa del medico prescrittore _____	
Nome e Cognome del medico prescrittore _____ Tel _____	
Paziente (nome e cognome) _____	
Data nascita _____ Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Codice Fiscale _____	
Regione _____ Indirizzo _____	
Tel. _____ AUSL di residenza _____ Medico curante _____	
<i>Dati clinici</i>	
Peso (kg) _____ Altezza (cm) _____ SC m ² _____ Età (anni, mesi) _____	
Riscontro anamnestico di malattia connettivale materna? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Frequenza cardiaca a riposo nei limiti della norma per l'età? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Pressione arteriosa (rilevata almeno sui due arti superiori) nei limiti per l'età? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Sospetto di possibile cardiopatia (polso periferici, saturazione sistemica, obiettività toracica)? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Rischio ipoglicemico o di reazione broncospastica importante? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Emangioma potenzialmente pericoloso per la vita/con evidente rischio di ulcerazione/ con limitazione funzionale/con evidente rischio di danno estetico permanente: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Reazioni avverse? Si <input type="checkbox"/> (compilare la scheda di segnalazione ADR Ministeriale come da Normativa vigente) No <input type="checkbox"/>	

<i>Prima prescrizione</i> <input type="checkbox"/>		<i>Prosecuzione terapia:</i>	
		con modifiche <input type="checkbox"/>	
		senza modifiche <input type="checkbox"/>	
Principio attivo	Posologia/regime terapeutico		

Data valutazione: _____

Timbro e firma del medico prescrittore

