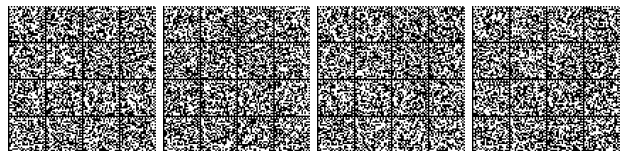


ALLEGATO 7 – Novembre 2014

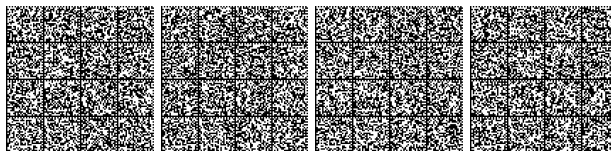
FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE INFETTIVE PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Principio attivo	Indicazioni già autorizzate	Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura
lopinavir/ritonavir (in combinazione fissa: Kaletra)	Kaletra è indicato, in associazione con altri agenti antiretrovirali, per il trattamento di bambini > 2 anni e di adulti con infezione HIV-1. La maggior parte dell'esperienza con Kaletra deriva dall'uso del prodotto in pazienti mai sottoposti precedentemente a terapia antiretrovirale. La scelta di Kaletra per il trattamento di pazienti con infezione HIV-1 con precedente esperienza di inibitori della proteasi, deve basarsi su test di resistenza virale individuale e sulla storia dei trattamenti precedenti.	Utilizzo in monoterapia in pazienti ben selezionati senza storia di fallimento virologico, rispondenti stabilmente alla terapia antiretrovirale con viremia non rilevabile (< 50 copie/ml) da almeno 12 mesi, con un buon recupero immunologico e senza mutazioni di resistenza agli inibitori della Proteasi determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale.
darunavir (Prezista)	Prezista, somministrato in associazione a una bassa dose di ritonavir, è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da HIV-1 (virus dell'immunodeficienza umana), in associazione con altri antiretrovirali. Prezista 400 mg compresse può essere utilizzato per un regime appropriato: - Per il trattamento dell'infezione HIV-1 in pazienti adulti naïve - Per il trattamento dell'infezione HIV-1 in pazienti adulti pre-trattati con terapia antiretrovirale (ART) che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule x 10 <sup>6</sup> /l. Nel decidere di iniziare un trattamento con Prezista in pazienti adulti pre-trattati con ART, l'analisi del genotipo deve essere una guida per l'utilizzo di Prezista. Prezista compresse da 600 mg può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato: - Per il trattamento dell'infezione HIV-1 in pazienti adulti pre-trattati con terapia antiretrovirale (ART), inclusi quelli fortemente pre-trattati.	Utilizzo in monoterapia in pazienti ben selezionati senza storia di fallimento virologico, rispondenti stabilmente la terapia antiretrovirale con viremia non rilevabile (< 50 copie/ml) da almeno 12 mesi, con un buon recupero immunologico e senza mutazioni di resistenza agli inibitori della Proteasi determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale.



## ALLEGATO 7 – Novembre 2014

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
<p>atazanavir (Reyataz)</p>	<p>REYATAZ capsule, somministrato in associazione con ritonavir a basso dosaggio, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e di pazienti pediatrici dai 6 anni in su in associazione con altri antiretrovirali.</p> <p>Sulla base dei dati virologici e clinici a disposizione da pazienti adulti, non ci si aspetta alcun beneficio in pazienti con ceppi resistenti a diversi inibitori delle proteasi (<math>\geq 4</math> mutazioni da PI). I dati a disposizione in bambini da 6 anni a meno di 18 anni di età sono molto limitati.</p> <p>La scelta di REYATAZ in pazienti adulti e pediatrici sottoposti a precedente trattamento si deve basare sui test di resistenza virale individuale e sulla storia dei precedenti trattamenti del paziente.</p>	<p>Utilizzo di atazanavir non potenziato (unboosted) in associazione ad analoghi nucleosidici, nei pazienti con HIV in trattamento e con carica virale soppressa, che non riescono a tollerare la dose booster di ritonavir.</p>

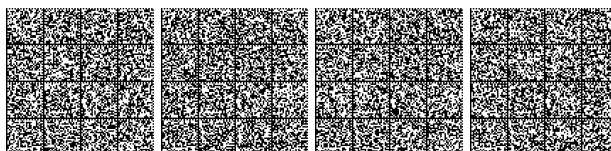


Verbale CTS n. 29 del 21, 22 e 23 ottobre 2014  
Ufficio Ricerca e Sperimentazioni Cliniche

	state sollevate Major Objection: The major objections precluding a recommendation of marketing authorisation, pertain to the following principal deficiencies: clinical significance of demonstrated efficacy.
Parere CTS del 21-22-23 ottobre 2014	La CTS ritiene che non sia possibile inserire il farmaco Vekacia nell'indicazione pediatrica richiesta, cheratoconguntivite primaverile grave del bambino, perché il relativo dossier è stato ritirato dall'EMA già nel 2008. Al momento non sono state autorizzate da EMA formulazioni di ciclosporina con questa indicazione pediatrica. Tuttavia, è in fase relativamente avanzata di valutazione in EMA il farmaco Ikervis per altra indicazione e nel paziente adulto. Qualora l'iter autorizzativo di questo farmaco in corso all'EMA portasse ad una registrazione con dati molto favorevoli, eventuali usi off-label potranno essere considerati nella popolazione pediatrica; in tal caso la richiesta verrà rivalutata.

4

<b>Aggiornamento</b>	della richiesta di inserimento del farmaco <b>atazanavir (Reyataz)</b> unboosted in associazione ad analoghi nucleosidici nei pazienti con HIV in trattamento e con carica virale soppressa, che non riescono a tollerare la dose booster di ritonavir.
<b>Richiedente</b>	Prof. Adriano Lazzarin – Direttore del Dipartimento delle Malattie Infettive – IRCCS San Raffaele di Milano – Presidente SIVIM (Società Italiana di Virologia Medica). Prof. Massimo Andreoni – Presidente SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali).
<b>Comunicazione dei proponenti</b>	<i>Oggetto della richiesta è l'estensione all'uso di atazanavir 400 mg/die - 200 mg x 2/die (indicazione terapeutica non compresa nell'AIC in Italia) pur sussistendo alternative terapeutiche nell'ambito dei medicinali autorizzati (in particolare atazanavir 300 mg associato a ritonavir 100 mg OD).</i> <i>A giudizio del proponente, in base alla legge n. 79 del 16 maggio 2014 e previa valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco l'estensione all'uso sopra riportato può consentirne l'inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del SSN (comma 4bis).</i> <i>Atazanavir (Reyataz) 400 mg/die - 200 mg x 2/die e' utilizzato abitualmente con questa posologia al di fuori dell'Europa in base ai risultati agli RCT condotti per la registrazione.</i> <i>Tale indicazione terapeutica è peraltro nota e conforme a ricerche condotte dalla comunità medico scientifica nazionale ed internazionale secondo i parametri di appropriatezza necessari.</i> <i>L'impiego attualmente in essere è dovuto alla scelta di evitare il booster con ritonavir, necessario con tutti gli altri farmaci della classe degli inibitori delle proteasi, che oltre a provocare disturbi gastroenterici (diarrea in particolare) comporta anche un rischio aggiuntivo di indurre alterazioni del metabolismo dei trigliceridi e del colesterolo.</i> <i>La maggior parte dei pazienti attualmente in trattamento con atazanavir unboosted è in terapia stabile di mantenimento ed ha optato per questa scelta per evitare la intolleranza al ritonavir o il rischio di progressione per patologie cardiovascolari.</i> <i>Uno switch da tale regime imporrebbe la reintroduzione di un medicinale, già tolto in precedenza dal regime di terapia, od il passaggio ad altra classe di farmaci (inibitori della integrasi) che hanno costi superiori e non hanno dimostrato negli studi fatti pari efficacia.</i> <i>Le società scientifiche che ci onoriamo di rappresentare, offrono (se ritenuto utile) la loro collaborazione per una valutazione dell'appropriatezza della estensione della indicazione riportata in oggetto.</i>
<b>Istruttoria precedente di luglio</b>	



Verbale CTS n. 29 del 21, 22 e 23 ottobre 2014  
Ufficio Ricerca e Sperimentazioni Cliniche

	<p>dosaggio, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e di pazienti pediatrici dai 6 anni in su, in associazione con altri antiretrovirali. Sulla base dei dati virologici e clinici a disposizione da pazienti adulti, non ci si aspetta alcun beneficio in pazienti con ceppi resistenti a diversi inibitori delle proteasi (<math>\geq 4</math> mutazioni da PI). I dati a disposizione in bambini da 6 anni a meno di 18 anni di età sono molto limitati.</p> <p>La scelta di REYATAZ in pazienti adulti e pediatrici sottoposti a precedente trattamento si deve basare sui test di resistenza virale individuale e sulla storia dei precedenti trattamenti del paziente.</p>
<b>Parere Segretariato RSC del 23 luglio 2014</b>	<p>Il Segretariato propone di coinvolgere preliminarmente gli esperti interni per un parere: (Dr.sse Trotta e Marconi)</p>
<b>Parere esperti interni</b>	<p>Sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili in letteratura e dell'utilizzo consolidato nella pratica clinica, si ritiene sussistano, al momento, i presupposti scientifici per approvare l'inserimento nell'elenco dei farmaci erogabili a carico del SSN ai sensi della legge n. 648 del 23 dicembre 1996 del farmaco atazanavir unboosted in associazione ad analoghi nucleosidici nei pazienti adulti con infezione da HIV in trattamento che non riescano a tollerare la dose booster di ritonavir e che presentino le seguenti caratteristiche: carica virale di HIV stabilmente soppressa (<math>HIV-RNA &lt; 50</math> cp/ml) da almeno 12 mesi, senza storia di precedenti fallimenti con mutazioni di resistenza per la classe, senza mutazioni di resistenza agli inibitori della proteasi determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale e in assenza di farmaci concomitanti che possano ridurre la biodisponibilità di atazanavir.</p> <p>Sono da intendersi come escluse dall'indicazione autorizzata le donne in stato di gravidanza.</p>
<b>Parere CTS del 15-16-17 settembre 2014</b>	<p>La CTS, anche sulla base del parere del Segretariato, ritiene che la proposta, che è ragionevole e dimostrata seppure con studi non registrativi, potrebbe essere accettabile dopo aver indagato l'intenzione della ditta a registrarla anche in considerazione dell'autorizzazione già concessa dalla FDA.</p>
<b>Risposta della ditta del 6/10/2014</b>	<p>Gli studi che hanno fornito dati sull'uso di atazanavir non potenziato nella terapia di mantenimento in pazienti in soppressione virologica in trattamento con atazanavir/ritonavir sono 3: ARIES, INDUMA e ASSURE. Lo studio INDUMA è stato sponsorizzato da BMS.</p> <p><b>Non vi è alcun programma in corso di sviluppo su Reyataz che miri all'estensione delle indicazioni ad "atazanavir non potenziato, in associazione ad analoghi nucleosidici nei pazienti con HIV in trattamento e con carica virale soppressa, che non riescono a tollerare la dose booster di ritonavir"</b></p>
<b>Parere CTS del 21-22-23 ottobre 2014</b>	<p>La CTS, preso atto che la ditta ha manifestato l'intenzione di non procedere all'estensione della indicazione per atazanavir, ritiene come già proposto dal Segretariato di autorizzare l'inserimento in lista L.648/96 uso consolidato (lista n. 7) atazanavir non potenziato ("unboosted") in associazione ad altri antiretrovirali nell'indicazione "nei pazienti con HIV in trattamento e con carica virale soppressa, che non riescono a tollerare la dose booster di ritonavir".</p>

### C) Varie ed eventuali

1

<b>Primo Quesito</b>	L'Ufficio RSC riceve il seguente quesito dall'Arcispedale S. Maria Nuova – Farmacia Interna del Padiglione Spallanzani di Reggio Emilia:
----------------------	--

