

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 12 febbraio 2013

Inserimento del medicinale Bosentan nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dell'ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica (IPCTE) inoperabile mediante intervento chirurgico di Endoarteriectomia Polmonare (EAP), IPCTE persistente dopo intervento chirurgico di EAP inefficace o recidiva di IPCTE dopo intervento chirurgico di EAP efficace ma non ripetibile. (Determina n. 162/2013). (13A01769)

(GU n.50 del 28-2-2013)

## 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 ed in particolare il comma 13;

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, ed in particolare l'art. 19;

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 e' stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il decreto del Ministro della Salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva Tecnico-scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 23 dicembre 1996 n. 648, di conversione del decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, relativa alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996, pubblicata nella Gazzetta ufficiale n. 300 del 23 dicembre 1996;

Visto il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige su Gazzetta Ufficiale n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali innovativi la cui commercializzazione e' autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, da erogarsi a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale qualora non esista valida alternativa terapeutica, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto legge 21 ottobre 1996 n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996 n. 648;



Visto ancora il provvedimento CUF datato 31 gennaio 2001 concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001;

Atteso che il medicinale Bosentan, già registrato ed in commercio per altre indicazioni terapeutiche, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo per quanto attiene le resistenze vascolari polmonari totali e l'indice cardiaco;

Ritenuto opportuno consentire a soggetti affetti dalla patologia in oggetto la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale;

Ritenuto necessario dettare le condizioni alle quali detto medicinale viene inserito nell'elenco di cui al citato provvedimento datato 20 luglio 2000, concernente l'istituzione dell'elenco stesso; Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva Tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella riunione dell'8 e 9 gennaio 2013 - stralcio verbale n. 7;

Ritenuto pertanto di includere il medicinale Bosentan nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996 n. 648, per le indicazioni terapeutiche citate in premessa;

Determina:

Art. 1

Il medicinale Bosentan è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco Istituito col provvedimento della Commissione Unica del Farmaco citato in premessa.

Art. 2

Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento dell'ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica (IPCTE) inoperabile mediante intervento chirurgico di Endoarteriectomia Polmonare (EAP), IPCTE persistente dopo intervento chirurgico di EAP inefficace o recidiva di IPCTE dopo intervento chirurgico di EAP efficace ma non ripetibile, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determinazione.

Art. 3

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 12 febbraio 2013

Il direttore generale: Pani

Allegato 1

Denominazione: Bosentan.

Indicazione terapeutica: Ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica (IPCTE) inoperabile mediante intervento chirurgico di Endoarteriectomia Polmonare (EAP), IPCTE persistente dopo intervento chirurgico di EAP inefficace o recidiva di IPCTE dopo intervento chirurgico di EAP efficace ma non ripetibile.

Criteri di inclusione: pazienti affetti da Ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica (IPCTE) giudicati non operabili mediante intervento chirurgico di Endoarteriectomia Polmonare (EAP) o che presentano IPCTE persistente dopo intervento chirurgico di EAP



inefficace o recidiva di IPCTE dopo intervento chirurgico di EAP efficace ma non ripetibile. La diagnosi di IPCTE deve essere provata mediante cateterismo cardiaco destro (pressione arteriosa polmonare media superiore a 25 mmHg e resistenze vascolari polmonari superiori a  $300 \text{ dyne.s.cm}^{-5}$ ) e da almeno una delle seguenti indagini: scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale, angiografia polmonare, angio-TC del torace. La inoperabilita' deve essere certificata da un cardiocirurgo esperto nel trattamento della IPCTE, ovvero che operi in un Centro dove esegue almeno 20 EAP ogni anno.

Criteri di esclusione: gravidanza (le donne in eta' fertile devono ricorrere ad un metodo contraccettivo non ormonale di provata efficacia), allattamento, anemia, insufficienza epatica moderata-grave (Child-Pugh B o C), valori di aminotransferasi epatiche di oltre 3 volte maggiori del limite superiore della norma, concomitante assunzione di ciclosporina A.

Parametri di monitoraggio clinico: i pazienti in trattamento devono essere sottoposti a periodico controllo emodinamico presso i Centri di riferimento (almeno una volta ogni 4-6 mesi, secondo il giudizio dello specialista), al fine di valutare la risposta terapeutica. Durante la terapia con Bosentan e' necessario monitorare i valori di aminotransferasi epatiche e di emoglobinemia mensilmente per i primi 4 mesi e, successivamente, trimestralmente. In caso di aumento dei valori di aminotransferasi epatiche compresi fra le 3 e le 5 volte il limite superiore della norma e' opportuno, previa ripetizione dell'analisi per conferma, dimezzare la dose giornaliera oppure sospendere il trattamento e monitorare i valori di aminotransferasi ogni 2 settimane. In caso di miglioramento si puo' considerare l'ipotesi di proseguire o riprendere la terapia con Bosentan. In caso di aumenti compresi fra le 5 e le 8 volte il limite superiore della norma e' opportuno, previa ripetizione dell'analisi per conferma, sospendere il trattamento e monitorare i valori di aminotransferasi ogni 2 settimane. In caso di miglioramento si puo' considerare l'ipotesi di riprendere la terapia con Bosentan. In caso di aumenti maggiori di 8 volte il limite superiore della norma oppure di sintomi clinici associati di danno epatico e' opportuno sospendere definitivamente il trattamento. Particolare prudenza va osservata in caso di concomitante trattamento con un inibitore di CYP3A4 e un inibitore di CYP2C9.

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Piano terapeutico: dose iniziale di 62.5 mg ogni 12 ore per 28 giorni, seguita dalla dose di mantenimento di 125 mg ogni 12 ore previo monitoraggio delle aminotransferasi epatiche.

Costo indicativo del trattamento: il farmaco e' a carico del SSN in quanto distribuito in Italia in Classe A.

Restrizioni: il farmaco puo' essere prescritto esclusivamente da medici specialisti in cardiologia e pneumologia. Il farmaco non puo' essere prescritto in assenza di un giudizio di inoperabilita' certificata da un cardiocirurgo esperto nel trattamento della IPCTE, ovvero che operi in un Centro dove esegue almeno 20 EAP ogni anno. Tale figura professionale specialistica puo' anch'essa essere prescrittrice del farmaco.