

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 16 settembre 2013

Inserimento dei medicinali inibitori della proteasi telaprevir e boceprevir nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento antivirale, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, dell'infezione da HCV genotipo 1 recidivante dopo trapianto di fegato, in pazienti adulti affetti da epatite C cronica (CHC) compensata (compresa la cirrosi), naive al trattamento o che non hanno risposto a precedente terapia. (Determina n. 804/2013). (13A07721)

(GU n.222 del 21-9-2013)

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;

Vista la legge 7 agosto 2012, n. 135 (GU n.189 del 14 agosto 2012), di conversione, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (GU n. 156 del 6 luglio 2012), la quale istituzionalizza i Registri dei Farmaci sottoposti a monitoraggio dell'AIFA come parte integrante del Sistema informativo del servizio sanitario nazionale, in qualita' di strumenti di controllo dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali e della spesa farmaceutica;

Atteso che l'autorizzazione della prescrivibilita' dei medicinali telaprevir e boceprevir in questo contesto garantisce la fruibilita' di una terapia antivirale triplice anche ai pazienti trapiantati di fegato con fibrosi severa;

Ritenuto opportuno consentire a soggetti affetti da tale patologia 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 del 13, 14 e 15 maggio 2013 - Stralcio Verbale n. 11;

Tenuto conto che i medesimi medicinali, per analoghe indicazioni terapeutiche applicabili ai pazienti non trapiantati, sono autorizzati all'immissione in commercio con determinazioni AIFA del 26 novembre 2012, (G.U. n. 287 del 10 dicembre 2012), e sono soggetti alla registrazione dei trattamenti all'interno di Registri informatizzati di farmaci sottoposti a monitoraggio, con individuazione dei Centri utilizzatori da parte delle regioni e Province autonome;

Ritenuto che per la prescrizione dei suddetti medicinali per le indicazioni terapeutiche citate in premessa debbano essere applicate le stesse modalita' di impiego applicate alle indicazioni dotate di AIC.

Ritenuto pertanto di includere i medicinali telaprevir e boceprevir 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

I medicinali telaprevir e boceprevir sono inseriti, 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

I medicinali di cui all'art. 1 sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento antivirale, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, dell'infezione da HCV genotipo 1 recidivante dopo trapianto di fegato, in pazienti adulti affetti da epatite C cronica (CHC) compensata (compresa la cirrosi), naive al trattamento o che non hanno risposto a precedente terapia, nel rispetto delle condizioni per esso indicate

nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determinazione.

Art. 3

Ai fini del rimborso a carico del SSN, la prescrizione del farmaco da parte dei centri utilizzatori deve essere effettuata per singolo paziente mediante la compilazione in modalita' cartacea della scheda di prescrizione pubblicata sul sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio> fino alla disponibilita' di un analogo servizio web. Al rilascio del nuovo sistema web, le prescrizioni per singolo paziente dovranno essere proseguite on-line, senza il recupero del pregresso cartaceo.

Art. 4

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.
Roma, 16 settembre 2013

Il direttore generale: Pani

Allegato 1

Denominazione: telaprevir (Incivo) e boceprevir (Victrelis)

Indicazione terapeutica: trattamento antivirale, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, dell'infezione da HCV genotipo 1 recidivante dopo trapianto di fegato, in pazienti adulti affetti da epatite C cronica (CHC) compensata (compresa la cirrosi), naive al trattamento o che non hanno risposto a precedente terapia.

Criteri di inclusione: pazienti adulti (eta' \geq 18 anni) trapiantati di fegato, positivi per HCV-RNA sierico di genotipo 1, con epatite ricorrente e fibrosi epatica almeno moderata (\geq F2 secondo Metavir o \geq S3 secondo Ishak), diagnosticata mediante biopsia epatica, indipendentemente dal periodo intercorso dal trapianto.

Possono essere inclusi i pazienti con epatite ricorrente nella sua variante colestatica fibrosante.

Criteri di esclusione: presenza di cirrosi epatica in classe B e C di Child-Pugh, presenza di rigetto acuto o cronico, presenza di infezioni sistemiche, presenza di insufficienza epatica da altre cause, instabilita' dei livelli plasmatici di immunosoppressore.

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

Piano terapeutico: La somministrazione di Boceprevir avviene per os alla posologia di 4 cp da 200 mg 3 volte al giorno per 44 settimane mentre la somministrazione di Telaprevir avviene alla posologia di 2 cp da 375 mg 3 volte al giorno per 12 settimane. Gli schemi di terapia triplice si intendono gli stessi impiegati per i pazienti immunocompetenti, escludendo la possibilita' di effettuare una «response guided therapy» (RGT).

Altre condizioni da osservare: le modalita' previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a:

Art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001);

Art. 5: acquisizione del consenso informato, modalita' di prescrizione e di dispensazione del medicinale;

Art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Dati da inserire nel registro: nella gia' esistente pagina iniziale della scheda AIFA di monitoraggio della triplice terapia per i pazienti non trapiantati i seguenti dati aggiuntivi:

paziente sottoposto a trapianto epatico con recidiva di epatite con fibrosi almeno moderata (\geq F2 secondo Metavir o \geq S3 secondo Ishak), documentata istologicamente (si/no)

epatite fibrosante colestatica (si/no)

tempo in mesi intercorso tra il trapianto e l'inizio della terapia triplice (mesi)

tipologia della immunosoppressione impiegata al momento dell'inizio della terapia triplice (Ciclosporina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetile, inibitori m-TOR).

Precauzioni e limitazioni

1. La prescrizione e la gestione clinica complessiva, inclusa quella degli effetti collaterali, della terapia antivirale con inibitori delle proteasi e della terapia immunosoppressiva nel paziente trapiantato di fegato con recidiva di epatite C deve essere riservata ai Centri che hanno già ottenuto l'autorizzazione per il suo utilizzo nei pazienti non trapiantati, ma condotta sempre sotto la responsabilità di un Epatologo con comprovata esperienza in ambito trapiantologico, all'interno o in stretta connessione con il Centro trapianti di riferimento.

2. Deve essere evitato l'utilizzo terapeutico profilattico o «pre-emptive» nel post-trapianto precoce, ovvero la prescrizione del trattamento in mancanza di evidenza di recidiva istologica secondo i criteri sopracitati, in quanto in questa fase la terapia è potenzialmente rischiosa per il rischio di rigetto acuto e molto difficile da gestire a causa degli effetti collaterali soprattutto ematologici dei farmaci e della loro interazione farmacologica.

3. Il dosaggio dei livelli circolanti degli immunosoppressori deve essere attentamente monitorizzato e opportunamente modificato, tenendo in considerazione le interazioni con l'inibitore delle proteasi e le rispettive farmacocinetiche. Si sottolinea che non sono conosciute le possibili interazioni con micofenolato mofetile e con i farmaci appartenenti alla classe degli inibitori m-TOR (rapamicina ed everolimus), per cui l'utilizzo di boceprevir e telaprevir in associazione con questi ultimi farmaci deve essere considerato come sperimentale e monitorato con ulteriore attenzione.

4. Le limitazioni relative alle interazioni con tutti gli eventuali altri farmaci (ad es. anti-infettivi e in particolare antiretrovirali) dovranno essere strettamente applicate seguendo le avvertenze e precauzioni riportate nelle schede tecniche degli inibitori delle proteasi e quelle sui siti WEB dedicati a queste problematiche (www.druginteractions.org).

Bibliografia

Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274-87.

Pungpapong S, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013 May 21. doi: 10.1002/lt.23669. [Epub ahead of print]

Coilly A, et al. Efficacy and safety of protease inhibitors for severe hepatitis C recurrence after liver transplantation: a first multicenter experience. *J Hepatol* 2012;56:S21.

Jacobson IM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.

Kwo P, et al. Use of Telaprevir plus Peg-interferon/ribavirin for null responders post OLT with advanced fibrosis/cholestatic hepatitis C. *J Hepatol* 2012;56:S86.

Mccashland TM, et al. Early experience with triple drug therapy (telaprevir, pegylated interferon a2a and ribavirin) in patients on cyclosporine A for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:S99.

Redatto il 12 giugno 2013.