

Italia

Determinazione dirigenziale 18 agosto 2009

**Inserimento del medicinale «Ribavirina» (Rebetol e Copegus) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale. (09A10528) (GU n. 208 del 8-9-2009)**

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;

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 nella Gazzetta Ufficiale n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali innovativi la cui commercializzazione è 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;

Considerato che la terapia combinata con peg-interferon e ribavirina non è ad oggi autorizzata nei pazienti talassemici perchè la ribavirina può provocare anemia emolitica, tant'è che nel riassunto delle caratteristiche della ribavirina è riportata come controindicazione specifica all'uso del farmaco «la presenza di emoglobinopatia (es. talassemie o anemia falciforme)»;

Atteso tuttavia che i dati della letteratura per la terapia dell'epatite cronica e della cirrosi da virus C nei pazienti con talassemia major o talassemia intermedia sottoposti a regime trasfusionale evidenziano non solo come l'impiego della ribavirina sia in grado di incrementare i tassi di risposta sostenuta al trattamento anti HCV condotto con interferone peghilato, ma inoltre documentano anche la relativa sicurezza dell'impiego del farmaco in questo contesto quando attuato in consonanza con le linee guida nazionali ed internazionali;

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) nella riunione del 9 e 10 luglio 2009 - Stralcio verbale n. 70;

Ritenuto pertanto di includere il medicinale «Ribavirina» (Rebetol e Copegus) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per l'indicazione: terapia dell'epatite cronica e della cirrosi compensata da virus dell'epatite C, in combinazione con gli interferoni peghilati, nei pazienti con talassemia major o talassemia intermedia che necessitano di terapia trasfusionale;

Visto il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali del 16 luglio 2008, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro visti semplici, foglio n. 803 in data 18 luglio 2008, con cui il prof. Guido Rasi è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco;

Determina:

Art. 1.  
Il medicinale RIBAVIRINA (REBETOL E COPEGUS) 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 l'indicazione: terapia dell'epatite cronica e della cirrosi compensata da virus dell'epatite C, in combinazione con gli interferoni peghilati, nei pazienti con talassemia major o talassemia intermedia che necessitano di terapia trasfusionale, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determinazione, fino ad eventuale emendamento della controindicazione o, al massimo, per ventiquattro mesi.

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

Allegato 1:

Denominazione: ribavirina.  
(Rebetol – Schering-Plough)  
(Copegus – Roche)

Indicazione terapeutica: Terapia dell'epatite cronica e della cirrosi compensata da virus dell'epatite C, in combinazione con gli interferoni peghilati, nei pazienti con talassemia major o talassemia intermedia che necessitano di terapia trasfusionale.

Criteri di inclusione: pazienti con diagnosi istologica o clinica di epatite cronica o cirrosi epatica compensata da virus dell'epatite C con HCV-RNA positivo, di qualunque genotipo, con aminotransferasi superiori ai valori normali o con fibrosi significativa (score Metavir > F1 alla biopsia epatica).

Criteri di esclusione: cirrosi epatica scompensata (ascite, encefalopatia, emorragia da rottura di varici esofagee) o con precedenti episodi di scompenso e/o emorragia da rottura di varici esofagee. Pazienti con cirrosi epatica in classe funzionale di Child-Pugh >7. Diagnosi di epatocarcinoma. Insufficienza renale cronica con valori di creatinina > 1.5 mg/dl. Insufficienza cardiaca moderata-grave e/o precedenti episodi di scompenso cardiaco. Aritmie cardiache che necessitano di terapia antiaritmica.

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

Piano terapeutico:

Prima di iniziare la terapia tutti i pazienti devono eseguire gli esami ematochimici di funzionalità epatica e renale, il dosaggio della ferritina, la determinazione del genotipo dell'HCV e una determinazione quantitativa dell'HCV-RNA.

Pazienti con HCV genotipo 1 o 4: Peg-interferon alfa-2a (Pegasys) alla dose di 180 µg la settimana o Peg-Interferon alfa-2b (Peg-Intron) alla dose di 1.5 µg per Kg di peso corporeo la settimana associati alla ribavirina (Rebetol o Copegus) alla dose di 15 mg per kg di peso corporeo al giorno, in due dosi refratte prima della colazione e prima della cena. La risposta al trattamento deve essere valutata a 4 e 12 settimane di terapia con l'esecuzione del test dell'HCV-RNA sierico con metodica quantitativa. Per i pazienti con negativizzazione dell'HCV-RNA entro le prime 12 settimane è indicata la continuazione della terapia fino a un totale di 48 settimane, mentre per i pazienti con HCV-RNA ancora positivo alla 12<sup>a</sup> settimana di trattamento è indicata la sospensione della terapia antivirale. Per i pazienti con livelli di HCV RNA sierico pretrattamento inferiori a 400.000 IU/l e con HCV RNA negativo a 4 settimane di terapia può essere prevista la sospensione anticipata della terapia a 24 settimane, in caso di grave intolleranza al trattamento.

Pazienti con HCV genotipo 2 o 3: Peg-interferon alfa-2a (Pegasys) alla dose di 180 µg la settimana o Peg-Interferon alfa-2b (Peg-Intron) alla dose di 1.5 µg per Kg di peso corporeo la settimana associati alla ribavirina (Rebetol o Copegus) alla dose di 15 mg per kg di peso corporeo al giorno, in due dosi refratte prima della colazione e prima della cena. La risposta al trattamento deve essere valutata a 4 e 12 settimane di terapia con l'esecuzione del test dell'HCV-RNA sierico con metodica quantitativa. Per i pazienti con negativizzazione dell'HCV-RNA entro le prime 12 settimane è indicata la continuazione della terapia fino a un totale di 24 settimane, mentre per i pazienti con HCV-RNA ancora positivo alla 12<sup>a</sup> settimana di trattamento è indicata la sospensione della terapia antivirale. Per i pazienti con livelli di HCV RNA sierico pretrattamento inferiori a 400.000 IU/l (solo se genotipo 3) e con HCV RNA negativo a 4 settimane di terapia può essere prevista la sospensione anticipata della terapia a 16 settimane, in caso di grave intolleranza al trattamento.

Altre condizioni da osservare: le modalità 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, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale;

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

DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO

	Prima del trattamento antivirale	Durante il trattamento antivirale	Dopo il trattamento antivirale
Diagnosi dell'emoglobinopatia	+		
Diagnosi dell'epatopatia	+		
Genotipo dell'HCV	+		
Determinazione quantitativa dell'HCV-RNA	+	+ 4° settimana, 12° settimana, fine della terapia	+ 12° settimana, 24° settimana
Valori dell'Emoglobina	+	+ (ogni 4 settimane)	+ (ogni 4 settimane)
Test di funzione epatica	+	+ (ogni 4 settimane)	+ (ogni 4 settimane)
Valori di creatinina	+	+ (ogni 4 settimane)	+ (ogni 4 settimane)
Unità di sangue trasfuse ogni mese	+	+ (ogni 4 settimane)	+ (ogni 4 settimane)
Terapia ferrochelante praticata	+	+ (ogni 4 settimane)	+ (ogni 4 settimane)
Valori di ferritina	+	+ (ogni 4 settimane)	+ (ogni 4 settimane)

**ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE 648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE (aggiornamento 14.08.2009)**

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
Acido cis-retinoico	Trattamento adiuvante del neuroblastoma stadio 3° e 4° ad alto rischio, con remissione di malattia dopo chemioterapia e terapia chirurgica	G.U. 19/9/00 n. 219 Errata corrige 04/10/00 n. 232
Adalimumab (Humira – Abbott)	Trattamento di pazienti con uveite severa refrattaria correlata ad Artrite Idiopatica Giovanile, che abbiano dimostrato intolleranza o resistenza al trattamento con infliximab.	G.U. 07/02/07 n. 31 G.U. 19/04/07 n. 91 (rettifica)
Adenosin-deaminasi (Adagen)	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosindeaminasi	G.U. 03/03/99 n. 51
Azacitidina (Vidaza - Celgene)	Trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con: - sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio-2 e alto secondo l'International Prognosis <input type="checkbox"/> corino System (IPSS), - leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo, - leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).	G.U. 14/04/09 n. 86
Bevacizumab (Avastin)	- Trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età, - trattamento delle maculopatie essudative correlate all'età già in trattamento con bevacizumab, - trattamento del glaucoma neovascolare.	G.U. 28/05/07 n. 122 G.U. 16/03/09 n. 62 (modifica)
Biotina	Deficit multiplo di carbossilasi nelle due forme: deficit di biotinidasi, deficit di olocarbossilasi sintetasi	G.U. 10/02/01 n. 34
Bortezomib (Velcade – Janssen-Cilag Intl)	In combinazione con desametasone per il trattamento dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo refrattario/recidivato.	G.U. 22/06/09 n. 142
Cetuximab (Erbix – Merck KGaA)	Trattamento di carcinomi squamocellulari recidivanti e/o metastatici del distretto testa-collo, come terapia di prima linea in combinazione con cisplatino e 5- fluorouracile.	G.U. 12/12/08 n. 290
Ciclosporina A	Nefrite lupica	G.U. 20/12/99 n. 297
Eculizumab (Soliris)	Trattamento dell'emolisi intravascolare dei pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che non abbiano ricevuto in precedenza trasfusioni.	G.U. 12/12/08 n. 290 G.U. 05/01/09 n. 3 (rettifica)
Epoetina alfa e beta (Eprex - Epoetina alfa) (Neorecormon - Epoetina beta)	Emoglobinuria parossistica notturna	G.U. 11/03/98 n. 58
Epoetina alfa e beta (Eprex - Epoetina alfa) (Neorecormon - Epoetina beta)	- Sindromi mielodisplastiche (MDS) - Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)	G.U. 10/03/00 n. 58
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg – Wyeth Lab.)	Trattamento della leucemia mieloide acuta in combinazione con chemioterapia standard di induzione.	G.U. 08/06/09 n. 130
Idebenone	Trattamento della miocardiopatia nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich.	G.U. 9/05/09 n. 106
Idrossiurea	Trattamento di pazienti con beta talassemia non trasfusione-dipendente e con sindromi falcemiche che presentino una sintomatologia grave e/o invalidante	G.U. 9/06/06 n. 132

Idursulfase (Elaprase)	Trattamento di pazienti con mucopolisaccaridosi di tipo II (MPS II – Sindrome di Hunter)	G.U. 17/06/06 n. 139
Infliximab (Remicade – Schering Plough)	Trattamento di pazienti con uveite severa refrattaria correlata ad Artrite Idiopatica Giovanile.	G.U. 07/02/07 n. 31 G.U. 19/04/07 n. 91 (rettifica)
Interferone alfa-2b ricombinante	Micosi fungoide	G.U. 14/04/03 n. 87
Interferone alfa ricombinante Roferon-A (Roche) – 2a Intron-A (Schering-Plough) – 2b	Particolari emangiomi che per sede e/o dimensione compromettano strutture vitali o determinino complicazioni che mettono in pericolo di vita.	G.U. 10/10/97 n. 237 G.U. 02/03/99 n. 50 (proroga)
Interferone alfa ricombinante Roferon-A (Roche) – 2a Intron-A (Schering-Plough) – 2b	Forme refrattarie della malattia di Behçet	G.U. 10/10/97 n. 237 G.U. 21/04/99 n. 92 (proroga)
Interferone alfa ricombinante Roferon-A (Roche) – 2a Intron-A (Schering-Plough) – 2b	Trattamento della trombocitemia essenziale per i pazienti non candidabili ai trattamenti ora disponibili sul mercato	G.U. 28/05/07 n. 122
Interferone gamma-1b umano ricombinante (Imukin)	Fibrosi polmonare idiopatica	G.U. 15/06/00 n. 138
Lamivudina	Profilassi della recidiva di epatite HBV correlata dopo trapianto di fegato, in pazienti HBV-DNA positivi prima del trapianto, in associazione con Ig G specifiche	G.U. 19/9/00 n. 219 Errata corrige 04/10/00 n. 232
L-Arginina	Patologie conseguenti a difetti enzimatici del ciclo dell'urea	G.U. 02/03/99 n. 50 G.U. 10/03/00 n. 58 (passaggio da cloridrato a "base libera")
Lenalidomide (Revlimid – Celgene Europe Limited)	Trattamento di pazienti anemici trasfusione-dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio-1, portatori di delezione 5q- associata o meno ad altre anomalie cromosomiche.	G.U. 11/11/08 n. 264
Metotrexato	Trattamento medico della gravidanza ectopica	G.U. 21/01/08 n. 17
Micofenolato mofetile (Cell-Cept)	Malattia "trapianto verso ospite", nella forma sia acuta che cronica, resistente o intollerante al trattamento di 1a e 2 a linea, dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche	G.U. 19/9/00 n. 219 Errata corrige 04/10/00 n. 232
Mifepristone	Sindrome di Cushing di origine paraneoplastica	G.U. 03/03/99 n. 51
Mitotane (Lysodren)	Sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico)	G.U. 05/09/00 n. 207
Octreotide acetato	Diarrea secretoria refrattaria da sindrome dell'intestino corto e da pregressi interventi chirurgici sullo stomaco	G.U. 14/06/99 n. 137 G.U. 15/07/05 n.163 (modifica)
Octreotide (Longastatina) / (Sandostatina) / (Samilstin)	Ipotensione ortostatica grave in disfunzioni generalizzate del Sistema Nervoso Vegetativo	G.U. 15/06/00 n. 138
Octreotide acetato	Fistole pancreatiche	G.U. 08/05/01 n. 105 G.U. 15/07/05 n.163 (modifica)
Octreotide nella formulazione a rilascio prolungato	Angiomatosi non suscettibile di altri trattamenti farmacologici e/o di asportazione chirurgica	G.U. 24/03/01 n. 70
Ribavirina (Rebetol)	Terapia della recidiva da HCV in pazienti già sottoposti a trapianto di fegato per epatopatia cronica C	G.U. 20/12/99 n. 297
Ribavirina. (Rebetol – Schering-Plough) (Copegus – Roche)	Terapia dell'epatite cronica e della cirrosi compensata da virus dell'epatite C, in combinazione con gli interferoni peghilati, nei pazienti con talassemia major o talassemia intermedia che necessitano di terapia trasfusionale.	G.U. 08/09/09 n. 208

Tetraidrobiopterina	Iperfenilalaninemia da carenza congenita di 6-piruvoiltetraidropterina-sintetasi	G.U. 02/12/98 n. 282
Tiopronina	Cistinuria in associazione all'alcalinizzazione delle urine	G.U. 06/04/01 n. 81
Trientine diidrocloridrato	Morbo di Wilson in pazienti non candidabili o non rispondenti al trattamento con zinco acetato.	G.U. 03/11/99 n. 258 G.U. 09/05/08 n. 108 (modifica)
Valganciclovir	Trattamento "pre-emptive" dell'infezione da CMV in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o di cellule staminali emopoietiche.	G.U. 04/10/07 n. 231  G.U. 21/01/08 n. 17 (modifica)
Zinco solfato	Morbo di Wilson in pazienti non candidabili o non rispondenti al trattamento con zinco acetato.	G.U. 10/03/00 n. 58 G.U. 23/04/08 n. 96 (modifica) G.U. 03/05/08 n. 103 Errata corrigere