

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
DETERMINAZIONE 11 febbraio 2008

Approvazione dei piani terapeutici AIFA (template) relativi alle ex Note AIFA 12, 32, 32-bis. (GU n. 45 del 22-2-2008)

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, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20

settembre 2004;

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

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2004, di nomina del dott. Nello Martini, in qualita' di direttore generale

dell'Agenzia italiana del farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del Registro Visti semplici dell'Ufficio Centrale del Bilancio presso il Ministero della Salute;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanita'- Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nel Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la legge 24 dicembre 2007, n. 244: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2008);

Visto il provvedimento 18 luglio 2000 del Ministero della sanita'-Commissione Unica del Farmaco relativo all'inserimento della specialita' medicinale «Lamivudina», per la profilassi della recidiva di epatite HBV correlata dopo trapianto di fegato, nei pazienti HBV-DNA positivi prima del trapianto, in associazione alle Ig G specifiche, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, di cui all'art. 1, comma 4 della legge 23 dicembre 1996, n. 648: «Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996», con particolare riferimento ai medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il decreto del Ministero della Sanita' 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle Note CUF), e successive modifiche;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007 Serie generale;

Considerato che in virtu' del parere espresso dalla commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) nella seduta del 10 luglio 2007, le ex Note AIFA 12, 32, 32 bis sono sostituite da template specialistici e che, pertanto, sono escluse dalla rimborsabilita' a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale le specialita' medicinali «Epoetina alfa» e «Epoetina beta», entrambe con le indicazioni: 1) Trattamento dell'anemia (Hgb 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia .

2) In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti e' l'unica alternativa terapeutica;

Tenuto conto del parere espresso dalla commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) nelle sedute dell'11 e 12 settembre 2007, relativo all'inserimento, negli elenchi di cui all'art. 1, comma 4 della legge 23 dicembre 1996, n. 648: «Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996», con particolare riferimento ai medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, delle specialita' «Epoetina alfa» e «Epoetina beta», entrambe con le indicazioni:

1) Trattamento dell'anemia (Hgb 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia .

2) In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti e' l'unica alternativa terapeutica;

Vista la Determinazione 16 ottobre 2007: «Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con 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, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648»

Determina:

Art. 1.

L'allegato 1, parte integrante della presente Determinazione, sostituisce il testo delle Note 12, 32, 32 bis, di cui all'allegato 1 della Determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007 Serie generale.

Art. 2.

La presente determinazione e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - serie generale - ed entra in vigore il quindicesimo giorno dalla pubblicazione.

Roma, 11 febbraio 2008

Il direttore generale: Martini

PIANO TERAPEUTICO AIFA PER PRESCRIZIONE SSN DI ERITROPOIETINE (ex Nota 12)

Centro prescrittore _____	
Medico prescrittore (nome e cognome) _____	
Tel. _____	e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____	
Data di nascita _____	sexso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Codice fiscale _____	
Residente a _____	Tel. _____
Regione _____	
AUSL di residenza _____	Prov. _____
Medico di Medicina Generale _____	

La prescrizione di eritropoietine è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

- **Tattamento dell'anemia (Hb <11 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici* sia in trattamento dialitico che in trattamento conservativo**
- **Tattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL) in pazienti adulti oncologici che ricevono chemioterapia antitlastica; in caso di Hb <8 mg/dL è indicato il ricorso all'emotrasfusione**

Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta e darbepoietina alfa

(*per Darbepoietina sono disponibili dati in età pediatrica solo per pazienti con età >11 anni.)

- **Tattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di predonazione con le limitazioni previste in scheda tecnica.**

Principi attivi: eritropoietina alfa, eritropoietina beta

Farmaco prescritto:

eritropoietina alfa

eritropoietina beta

darbepoetina alfa

Dosaggio: _____

Durata prevista del trattamento: _____

Prima prescrizione

Prosecuzione della cura

Data ___/___/___

Timbro e firma del clinico prescrittore

Bibliografia

1. Furuland H, Linde T, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:353-61
2. Vanrenterghem Y, Bárány P, et al Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:2167-75.
3. Bohlius J; Wilson J; Seidenfeld et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 17; 98:708-14.
4. Bohlius J; Wilson J; Seidenfeld et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19; 3.
5. Gombotz H, Gries M, et al. Preoperative treatment with recombinant human erythropoietin or predeposit of autologous blood in women undergoing primary hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000 Jul; 44:737-42. (AV-F1M2GRM)

**PIANO TERAPEUTICO AIFA
PER PRESCRIZIONE SSN DI INTERFERONI (Ex Nota 32)**

Centro prescrittore _____	
Medico prescrittore (nome e cognome) _____	
Tel. _____	e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____	
Data di nascita _____	sexso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Codice fiscale _____	
Residente a _____	Tel. _____
Regione _____	
AUSL di residenza _____	Prov. _____
Medico di medicina Generale _____	

La prescrizione di interferoni è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

Epatite cronica B:

▣ Epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminemia

Principi attivi: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante; Interferone alfa-2a peghilato; Interferone alfa naturale leucocitario*

▣ Epatite cronica B-delta (monoterapia)

Principi attivi: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario *

*nota: Interferone alfa naturale leucocitario è previsto solo in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti (presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiori a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica)

Epatite C:

- **in combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina, trattamento dell'epatite cronica C in pazienti adulti con ipertransaminasemia e positività per HCV-RNA , inclusi pazienti con malattia epatica avanzata (cirrosi epatica compensata –Child A) e/o con coinfezione da HIV, mai trattati in precedenza con interferoni o in recidiva dopo precedente trattamento con interferoni**

Principi attivi: Interferone alfa-2a peghilato; Interferone alfa-2b peghilato; Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante

Nota: vi sono evidenze in letteratura di maggiore efficacia degli Interferoni peghilati rispetto agli interferoni ricombinanti

- **in combinazione con ribavirina (o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina, trattamento dell'epatite cronica C, senza ipertransaminasemia, in soggetti senza scompenso epatico, positivi per HCVRNA sierico, mai trattati in precedenza con interferoni o in recidiva dopo precedente trattamento con interferoni**

Principio attivo: Interferone alfa-2a peghilato

- **in combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina, trattamento dell'epatite cronica C in pazienti adulti con ipertransaminasemia e positività per HCV-RNA: da riservare a pazienti con problemi di intolleranza agli interferoni (presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiori a 750/mm³ e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mm³, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica). **Non utilizzare nei pazienti non responders a precedenti cicli di trattamento con interferoni****

Principi attivi: Interferone alfa naturale leucocitario;

- **in monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV**

Principi attivi: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante;

Altre patologie:

- **leucemia a cellule capellute**

Principi attivi: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario*

- **leucemia mieloide cronica**

Principi attivi: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante; Interferone alfa naturale alfa leucocitario*

- sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione**
Principi attivi: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario*
- linfoma non Hodgkin follicolare**
Principi attivi: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario*
- melanoma maligno**
Principi attivi: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa-2b ricombinante; Interferone alfa naturale a leucocitario*;
- carcinoma renale avanzato**
Principio attivo: Interferone alfa-2a ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario*
- linfoma cutaneo a cellule T**
Principio attivo: Interferone alfa-2a ricombinante;
- mieloma multiplo**
Principio attivo: Interferone alfa-2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario*
- tumore carcinoide**
Principio attivo: Interferone alfa-2b ricombinante;
- micosi fungoide**
Principio attivo: Interferone alfa naturale leucocitario.

*nota : da impiegare in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti (in presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiori a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica

Farmaco prescritto :

Interferone alfa 2a ricombinante

Interferone alfa 2b ricombinante

Interferone alfa 2a peghilato

Interferone alfa 2b peghilato

Interferone alfa naturale leucocitario

Dose/die : _____

Durata prevista del trattamento: _____

Prima prescrizione

prosecuzione della cura

Data _____

Timbro e firma del clinico prescrittore

Bibliografia

1. Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Craxi A, Almasio P; Italian Hospitals Collaborating Group. The aetiology of chronic hepatitis in Italy: results from a multicentre national study. *Dig Liver Dis.* 2004;36:829-33
2. National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12 2002. *Hepatology* 2002; 36: S3-S20
3. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients *Gastroenterology* 2002;123:483–491.
4. Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, et al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat* 2004;11:148-156
5. Lok ASF and Mc Mahon BJ. Chronic hepatitis B Update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39:1-5.
6. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 936-62
7. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology.* 2006;130: 225-30.
8. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol.* 2005;42:266-74.
9. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S128-S134.
10. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WL, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE, The HALT-C Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.

**PIANO TERAPEUTICO AIFA
PER PRESCRIZIONE SSN DI LAMIVUDINA (ex Nota 32 bis)**

Centro prescrittore _____

Medico prescrittore (nome e cognome) _____

Tel. _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____

Data di nascita _____ sesso M F

Codice fiscale _____

Residente a _____ Tel. _____

Regione _____

AUSL di residenza _____ Prov. _____

Medico di medicina Generale _____

La prescrizione di lamivudina è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

- ┌ **Epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con malattia avanzata** (con riscontro istologico di ponti porto-centrali e/o diagnosi clinica di cirrosi) in cui l'interferone sia controindicato, o non tollerato o inefficace, come terapia soppressiva senza limiti temporali né di associazione

- ┌ **Epatite cronica B HBVDNA positiva senza malattia avanzata**, come terapia di durata definita e senza limiti di associazione

- ┌ **Portatori cronici di HBsAg** per il trattamento e per la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi o a trapianto di midollo o di organo solido, senza limiti temporali né di associazione

- ┌ **Soggetti HBsAg negativi** portatori di anticorpi anti HBV per la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi in grado di causare importante immunodepressione, senza limiti temporali

Farmaco prescritto :

Lamivudina cp 100 mg

Lamivudina sospensione 5 mg/mL

Dose/die : _____

Durata prevista del trattamento: _____

Prima prescrizione

prosecuzione della cura

Data _____

Timbro e firma del clinico prescrittore

Bibliografia

1. Kef EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 936-62
2. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527–1532.
3. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46: 562–568.
4. Bonino F, Lau G, Marcellin P, Hadziyannis S, Papanikolaou G, Jin R, Yao GB, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Mc Cloud P, Brunetto MR . The first detailed analysis of predictors of response in HBeAg-negative chronic hepatitis B : data from multicentre randomized, partially double blind study of peginterferon-alfa-2^o(40KD) (Pegasys) alone or in combination with lamivudine vs. lamivudine alone *Hepatology* 2004; 40: 4; 659A
5. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.