

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 16 dicembre 2020

Inserimento del medicinale «Valaciclovir» (originatore o biosimilare) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus. (Determina n. 142618/2020). (20A07138)

(GU n.322 del 30-12-2020)

IL DIRIGENTE  
dell'area pre-autorizzazione

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 dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 257 del 13 marzo 2020 di conferma della determina direttoriale di delega n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i 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 un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 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 erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

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

Considerate le evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia e sicurezza del medicinale VALACICLOVIR impiegato per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus;

Ritenuto opportuno consentire la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio sanitario nazionale per le gestanti a cui sia stata diagnosticata un'infezione primaria da citomegalovirus in epoca periconcezionale o in gravidanza nelle prime ventiquattro settimane di gestazione e per le gestanti a cui sia stata diagnosticata l'infezione fetale da citomegalovirus mediante la ricerca del DNA di citomegalovirus nel liquido amniotico e in presenza di segni di malattia fetale lieve/moderata correlabili a citomegalovirus;

Tenuto conto della decisione assunta dalla CTS dell'AIFA nelle riunioni del 16-18 e 23 settembre 2020 - Stralcio verbale n. 30;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale «Valaciclovir» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus;

Determina:

Art. 1

Il medicinale VALACICLOVIR e' 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, per le indicazioni terapeutiche di cui all'art. 2.

Art. 2

1. Il medicinale di cui all'art. 1 e' erogabile, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato che fa parte integrante della presente determina.

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96>

Art. 3

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

Roma, 16 dicembre 2020

Il dirigente: Petraglia

Allegato 1

Denominazione: VALACICLOVIR.

Indicazione terapeutica: prevenzione dell'infezione fetale e trattamento della malattia fetale da citomegalovirus.

Criteri di inclusione.

Prevenzione dell'infezione fetale.

Gestanti a cui sia stata diagnosticata un'infezione primaria da CMV in epoca periconcezionale o in gravidanza (si veda definizione sottostante\*) nelle prime ventiquattro settimane di gestazione. La somministrazione e' prevista fino alla valutazione del risultato dell'amniocentesi.

Il trattamento puo' essere sospeso se la gestante si sottopone ad amniocentesi e si dimostra la negativita' della PCR per la ricerca del DNA del CMV su liquido amniotico.

Qualora la ricerca del DNA del CMV con PCR su liquido amniotico dovesse risultare positiva, il trattamento viene sospeso e un eventuale ulteriore trattamento verrebbe riproposto in presenza di segni di malattia fetale (vedasi trattamento dell'infezione fetale). L'amniocentesi e' prevista dopo almeno otto settimane dall'inizio dell'infezione materna primaria e mai prima della ventesima settimana +1 giorno di gestazione. Se la gestante non si sottopone ad amniocentesi la terapia e' prevista fino alla ventiseiesima settimana di gestazione.

Trattamento in utero dell'infezione fetale lieve/moderata.

Gestanti a cui sia stata diagnosticata l'infezione fetale da CMV (sia a seguito di infezione materna primaria sia a seguito di infezione non primaria) mediante la ricerca del DNA di CMV nel liquido amniotico e in presenza di segni di malattia fetale lieve/moderata correlabili a CMV (si veda definizione sottostante\*\*).

In tal caso, il trattamento previsto si protrae fino al termine della gestazione. Tale trattamento puo' essere aggiuntivo ad uno precedente nei casi in cui la gestante abbia gia' assunto il farmaco per la prevenzione della trasmissione materno-fetale.

\*Definizione di infezione primaria da CMV in epoca periconcezionale e/o in gravidanza.

Presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

A. Sieroconversione per CMV in gravidanza;

B. Sierologia eseguita in gravidanza che dimostri la presenza di IgG e IgM specifiche per CMV associata a bassi indici di avidita' delle IgG anti CMV; qualora il test di avidita' abbia un indice moderato (non alto) ma sia associato al rilevamento del DNA del CMV nel sangue o nelle urine o nella saliva, si pone ugualmente diagnosi di infezione acquisita in gravidanza e/o in epoca periconcezionale.

\*\*Definizione di segni di malattia fetale lieve/moderata correlabili a CMV (modificati da Leruez-Ville M et al. Am J Obstet Gynecol 2016; 215(4): 462.e1-462.e10.).

Almeno un'anomalia extracerebrale tra:

intestino iperecogeno di 2° e 3° grado;

anomalia del volume di liquido amniotico;

restrizione della crescita fetale;

ascite e/o versamento pleurico;

edema cutaneo;

idrope;

placentomegalia >40mm;

epatomegalia;

splenomegalia;

calcificazioni epatiche;

diagnosi ecografica (ecodoppler arteria cerebrale media) di

anemia fetale;

e/o una anomalia cerebrale isolata tra:

ventricolomegalia moderata isolata <15mm;

calcificazione cerebrale isolata;

sinechia intraventricolare isolata;

vasculopatia dei vasi lenticolostriati;

e/o reperti di laboratorio su sangue fetale suggestivi di infezione da CMV:

viremia fetale >3,000 copie/ml;

conta piastrinica <100,000/mm<sup>3</sup>.

Criteri di esclusione.

1. Pazienti con eta' <12 anni.

2. Valori della creatinina >1,1 mg/dl e della GFR <90 ml/min.

3. Presenza di infezione fetale da CMV accertata (amniocentesi positiva) e almeno un'anomalia ecografica cerebrale fetale severa tra le seguenti:

ventricolomegalia  $\geq 15\text{mm}$ ;  
iperecogenicit  periventricolare;  
idrocefalia;  
microcefalia  $< 3\text{SD}$ ;  
megacisterna magna  $> 10\text{mm}$ ;  
ipoplasia del verme cerebellare;  
porencefalia;  
lissencefalia;  
cisti periventricolari;  
corpo calloso anomalo.

4. Presenza di infezione fetale da CMV accertata (amniocentesi positiva) e assenza di segni ecografici suggestivi di infezione fetale o di anomalie di laboratorio nel sangue fetale.

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determina dell'Agenzia italiana del farmaco. Piano terapeutico.

Dosaggio: 2 grammi di «Valaciclovir» per quattro volte al giorno (2 grammi ogni sei ore, totale 8 g. al giorno).

Altre condizioni da osservare: le modalit  previste dagli articoli 4, 5 e 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 nella Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001);

art. 5: acquisizione del consenso informato, modalit  di prescrizione e di dispensazione del medicinale;

art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa. Parametri per il monitoraggio clinico.

Esami ematici nella gestante: emocromo con formula, transaminasi, gamma-GT, bilirubina totale e frazionata, creatinina e ricerca di CMV-DNA nel campione di sangue intero. I controlli sono previsti con questa tempistica: T0 = subito prima l'inizio del trattamento; T7 e T14 = dopo sette e quattordici giorni l'inizio del trattamento e successivamente ogni quattordici giorni fino alla fine del trattamento.

Esami strumentali nella gestante: ecografie ostetriche di secondo livello ogni due-quattro settimane.

Amniocentesi per ricerca del DNA di CMV con PCR Real time: in caso di infezione primaria da CMV in gravidanza, almeno otto settimane dall'inizio dell'infezione materna primaria e mai prima di venti settimane +1 giorno di gestazione.

Controlli sul neonato: ricerca del DNA di CMV con PCR Real time su urine o saliva del neonato entro due-tre settimane di vita e successivo follow-up.