

Viste le Linee Guida "Sunset Clause" pubblicate nel portale internet dell'AIFA sezione Front.end/Sunset Clause in data 2 aprile 2009 ed in particolare il criterio di esenzione definito nel punto D:

Visto il «Comunicato AIFA» pubblicato nel portale internet dell'AIFA sezione Front.end/Sunset Clause in data 2 luglio 2009:

Tenuto conto dei dati di commercializzazione dei medicinali verificati alla data del 6 luglio 2009;

Vista la determinazione del 18 novembre 2009, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 285 del 7 dicembre 2009 Supplemento Ordinario n. 228, riguardante l'elenco dei medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio è decaduta ai sensi dell'art. 38 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.;

Vista la determinazione del 18 dicembre 2009, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 298 del 23 dicembre 2009, di rettifica della determinazione del 18 novembre 2009 succitata:

Vista la determinazione n. 493 del 23 febbraio 2010, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 61 del 15 marzo 2010 Supplemento Ordinario n. 50, ad integrazione delle due determinazioni del 18 novembre 2009 e del 18 dicembre 2009 succitate:

Vista la determinazione n. 1268 dell'11 giugno 2010, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 142 del 21 giugno 2010, supplemento ordinario n. 133, riguardante l'elenco dei medicinali, la cui autorizzazione all'immissione in commercio è decaduta ai sensi dell'art. 38 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., dal quale è stato eliminato il medicinale Novodil (codice AIC: 018800), in ottemperanza all'ordinanza cautelare n. 00679/2010 del TAR Lazio – Sezione Terza Quater, depositata in data 10 febbraio 2010, in cui si accoglie l'istanza di sospensione dei provvedimenti adottati dall'AIFA in data 5 novembre 2009 e 19 novembre 2009, al fine di provvedere al riesame della questione:

Considerato che dal suddetto riesame della documentazione agli atti dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione, non vi sono riscontri oggettivi della commercializzazione in Italia del medicinale Novodil (codice AIC: 018800) nei tre anni antecedenti alla data del 6 luglio 2009 e, pertanto, si deve ritenere violato l'art. 38, comma 7 del d.lgs. 219/06:

Considerato altresì che dal medesimo riesame non risultano agli atti dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione i documenti comprovanti l'effettiva esportazione dello stesso medicinale Novodil (codice AIC: 018800) verso Paesi Terzi;

Determina:

Art. 1.

1. All'esito del riesame richiesto con l'ordinanza cautelare n. 00679/2010 del TAR Lazio – Sezione Terza Quater, depositata in data 10 febbraio 2010, è confermata, ai sensi dell'art. 38 del decreto legislativo 24 aprile 2009, n. 219 e s.m.i., la decadenza per mancata commercializzazione nei tre anni antecedenti alla data del 6 luglio 2009 del medicinale NOVODIL (codice AIC: 018800).

Art. 2.

1. Il presente provvedimento entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 16 novembre 2010

Il direttore dell'Ufficio V&A: MARRA

10A14143

DETERMINAZIONE 18 novembre 2010.

Modifiche, con riferimento alla Nota AIFA 75, alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci».

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

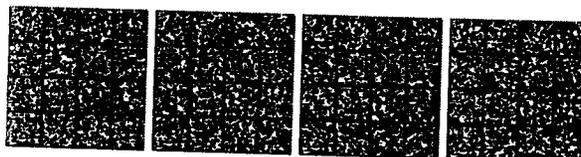
Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326;

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 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 è stato nominato il Prof. Guido Rasi in qualità di Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco;



Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - 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 (SSN) 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;

Visto il decreto del Ministero della sanità 22 dicembre 2000;

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

Vista la determinazione AIFA 27 ottobre 2005: «Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 recante «Note AIFA 2004» (Revisione delle Note CUF);

Vista la determinazione AIFA 14 novembre 2005: «Annullamento e sostituzione della determinazione 27 ottobre 2005, recante: Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 Note AIFA 2004 revisione delle Note CUF»;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»;

Vista sentenza del Tar Lazio, Sez. III quater, 23 novembre 2009 n. 11574, che ha annullato la determinazione AIFA 4 gennaio 2007 relativamente alla nota n. 75 in quanto rileva una disparità di trattamento relativamente alla prescrivibilità a carico del SSN dei farmaci per la disfunzione erettile nell'individuazione delle patologie da trattare;

Ritenuto di dover modificare il testo della Nota 75 per dare esecuzione alla citata sentenza del Tar Lazio n. 11574/09;

Tenuto conto del parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del giorno 27 gennaio 2010 sulla base della proposta del Gruppo di lavoro problematiche andrologiche e urologiche formulata nella riunione del 26 gennaio 2010;

Tenuto conto dei pareri espressi dalla CTS nella seduta del 1° e 2 luglio 2010 e del 27 e 28 ottobre 2010;

Determina:

Art. 1.

L'allegato 1, parte integrante della presente Determinazione, sostituisce il testo della Nota 75, di cui alla 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.

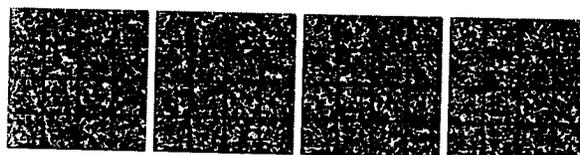
L'AIFA effettua il monitoraggio della spesa per la valutazione dell'impatto economico, in relazione ad ogni singola sostanza elencata nella nota 75.

Art. 2.

La presente determinazione è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie Generale ed entra in vigore a decorrere dal giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma, 18 novembre 2010

Il direttore generale: Rasi



NOTA 75

<p>Farmaci per la disfunzione erettile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alprostadil - sildenafil - vardenafil - tadalafil 	<p>La prescrizione di alprostadil a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni permanenti e complete del midollo spinale o del plesso pelvico iatrogeno, traumatiche o infiammatorie/degenerative.</p> <p>La prescrizione di inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da danno transitorio o parziale del midollo spinale o del plesso pelvico secondo un piano terapeutico specialistico (andrologo, endocrinologo, neurologo o urologo)</p>
--	---

Background

Le lesioni che coinvolgono il midollo spinale o del plesso pelvico possono compromettere la funzione erettile. Il grado e la durata di disfunzione erettile dipende dalla complessità o dal livello della lesione.

La causa più frequente di lesione midollare, oltre all'origine traumatica, è quella infiammatoria (sclerosi multipla, neuromieliti, mieliti ecc). Anche le neuropatie periferiche del plesso pudendo (poliradicolonevriti) possono essere a patogenesi infiammatoria.

Una particolare forma di disfunzione erettile da neurolesione, di importante impatto sociale e clinico, è quella iatrogena da chirurgia pelvica o da terapia radiante.

La disfunzione erettile iatrogena legata alla prostatectomia radicale è certamente la più importante e la sua prevalenza dipende dal tipo di intervento eseguito (nerve sparing versus non-nerve sparing). In generale, la prevalenza varia, a seconda degli studi, tra il 20 ed il 90%. Uno studio di Catalana (1999) dimostrava un ritorno ad una normale attività sessuale nel 68% dei pazienti che avevano avuto un intervento nerve sparing bilaterale nel 47% tra quelli con intervento nerve sparing monolaterale. Uno studio condotto a Stanford del 2000 su 1291 uomini senza DE prima dell'intervento dimostrava una prevalenza di DE del 66% tra quelli sottoposti ad intervento non-nerve sparing, del 59% per quelli con intervento nerve-sparing monolaterale e del 56% per coloro che avevano avuto un intervento nerve sparing bilaterale.

Anche la radioterapia con acceleratore lineare sembra avere un effetto negativo sulla potenza sessuale come dimostrato dai dati di Potosky e collaboratori (2004) che hanno rilevato disfunzione erettile nel 61.5% dei pazienti sottoposti a radioterapia contro un 79.6% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. Questi dati sono stati poi confermati da diversi altri autori.

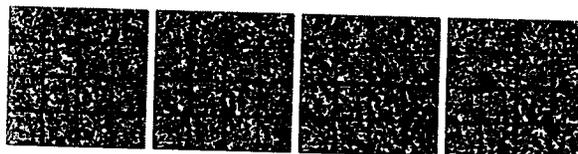
L'alprostadil, in vendita come soluzione iniettabile per uso intracavernoso, è in grado di indurre un'erezione per rilascio diretto della muscolatura liscia; il sildenafil, il vardenafil e il tadalafil sono inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, enzima responsabile dell'inattivazione del GMP ciclico. Un aumentato livello intracellulare di GMP ciclico causa una riduzione del calcio citoplasmatico e porta ad un rilasciamento delle cellule muscolari lisce che sono necessarie per l'erezione del pene.

Evidenze disponibili

Nel novembre 2004, la Agency for Healthcare Research and Quality statunitense nel report di Technology Assessment "Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury" ha preso in esame il confronto tra la somministrazione di alprostadil intracavernoso e sildenafil per via orale. Sebbene esistano differenze nel disegno degli studi e nelle misure di esito utilizzate, gli autori concludono che il tasso di risposta in termini di erezione soddisfacente da alprostadil è del 90% (random effects pooled estimate: 0.90 [95% C.I. 0.83, 0.97]) vs il 79% con sildenafil a dosaggio variabile da 25-100 mg (random effects pooled estimate: 0.79 [95% C.I. 0.68, 0.90]). Dal punto di vista della sicurezza i due trattamenti sono risultati generalmente ben tollerati.

Per quanto riguarda gli altri inibitori della fosfodiesterasi commercializzati dopo il sildenafil (tadalafil e vardenafil), i dati attualmente disponibili non consentono una loro comparazione diretta.

Per quanto riguarda la neurolesione iatrogena, da chirurgia pelvica o da terapia radiante, sono attualmente riportati 145 articoli scientifici o review dedicate che in misura differente dimostrano l'efficacia del sildenafil (25-100 mg/die o 3 volte/settimana) nel recupero della funzione sessuale del prostatectomizzato.



Gli articoli dedicati al tadalafil (20 mg 3 volte a settimana o 5 mg/die) sono 23, alcuni dei quali dedicati ad aspetti preclinici. Gli articoli che trattano il vardenafil (5-20 mg/die o on demand) sono 38. Infine, gli articoli che si riferiscono all'alprostadil e alla terapia iniettiva sono 81.

I dati pubblicati da Stephenson e collaboratori dimostrano come solo il 50% dei soggetti sottoposti a prostatectomia radicale ricorra a trattamenti per la disfunzione erettile e come la maggioranza dei pazienti ricorra agli inibitori della PDE-5 da soli o in associazione (un terzo dei pazienti associava vacuum devices, un terzo la terapia iniettiva intracavernosa ed un terzo più di un trattamento aggiuntivo). E' interessante notare come la richiesta di trattamento per la DE si associ fondamentalmente all'età giovanile dei pazienti, alla presenza di una partner sessuale regolare e ad una vita sessuale attiva prima dell'intervento chirurgico.

A 5 anni dall'intervento, meno della metà dei pazienti in terapia riferivano erezioni complete (e tra questi il 39% tra quelli che utilizzavano la terapia intracavernosa e 39% tra quelli che assumevano sildenafil).

Le conclusioni in termini di evidenza, sono sufficienti per riconsiderare il ruolo in terapia del sildenafil e dei suoi congeneri per la prescrizione a carico SSN del trattamento della disfunzione erettile in questa tipologia di pazienti.

Bibliografia

Brock, GB, McMahon, CG, Chen, KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168:1332.

Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999;162:433-438.

Derry F, Hultling C, Seftel AD, Sipski ML. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology* 2002;60:49-57.

Eardley I, Mirone V, Montorsi F, Ralph D, Kell P, Warner MR, Zhao Y, Beardsworth A. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int* 2005;96:1323-32.

Gans WH et al. Efficacy and safety of oral sildenafil in men with erectile dysfunction and spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001;24:35-40.

Giuliano F, Hultling C, El Masry WS et al. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. Sildenafil Study Group. *Ann Neurol* 1999;46:15-21.

Goldstein, I, Lue, TF, Padma-Nathan, H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397.

Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol*. 2009 Feb;55(2):334-47.

Keith A: The economics of Viagra. *Health Aff (Millwood)*. 19: 147-57, 2000.

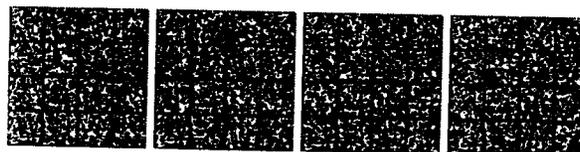
Kubin M, Wagner G and Fugl-Meyer AR: Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 15: 63-71, 2003.

Mulhall JP: Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Curr Opin Urol*. 18: 613-20, 2008.

Mulhall JP, Parker M, Waters BW and Flanigan R: The timing of penile rehabilitation after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. *BJU Int*, 2009.

Porst, H, Padma-Nathan, H, Giuliano, F, Anglin, G. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62:121.

Potosky AL, William W. Davis, Richard M. Hoffman, Janet L. Stanford, Robert A. Stephenson, David F. Penson, Linda C. Harlan. Five-Year Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2004 96(18):1358-1367



Sanchez RA et al. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2001;39:637-643

Schmid DM, Schurch B, Hauri D. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol* 2000; 38:184-193.

Stephenson RA, Mori M, Hsieh YC, Beer TM, Stanford JL, Gilliland FD, Hoffman RM and Potosky AL: Treatment of erectile dysfunction following therapy for clinically localized prostate cancer: patient reported use and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol.* 174: 646-50; discussion 650, 2005.

Teloken P, Mesquita G, Montorsi F and Mulhall J: Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: practice patterns among the international society for sexual medicine practitioners. *J Sex Med.* 6: 2032-8, 2009.

Urciuoli R, Cantisani TA, Carlini M, Giuglietti M, Botti FM. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.

Valiquette L, Young JM, Moncada I, Porst H, Vezina JG, Stancil BN, Edmunds K, Montorsi F; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and safety of vardenafil for treatment of erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1291-7.

10A14142

COMITATO INTERMINISTERIALE PER LA PROGRAMMAZIONE ECONOMICA

DELIBERAZIONE 22 luglio 2010

Schema di atto aggiuntivo alla convenzione unica tra Anas S.p.a. - Autovie Venete S.p.a. (Deliberazione n. 63/2010).

IL COMITATO INTERMINISTERIALE PER LA PROGRAMMAZIONE ECONOMICA

Vista la legge 28 marzo 1968, n. 382, cd in particolare l'art. 6 che istituisce un Fondo centrale di garanzia, poi soppresso dall'art. 1, comma 1025, della legge 27 dicembre 2006, n. 196 (legge finanziaria);

Visto l'art. 11 della legge 23 dicembre 1992, n. 498, che demanda a questo comitato l'emanazione di direttive per la concessione della garanzia dello Stato, per la revisione degli strumenti convenzionali e, a decorrere dall'anno 1994, per la revisione delle tariffe autostradali;

Visto l'art. 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, che reca, tra l'altro, ulteriori disposizioni in tema di concessioni autostradali, proseguendo nel processo di progressiva privatizzazione del settore;

Vista la direttiva della Presidenza del Consiglio dei Ministri in data 27 gennaio 1994 (*Gazzetta Ufficiale* n. 43/1994) recante «Principi sull'erogazione dei servizi pubblici»;

Visto il decreto del Ministro dei lavori pubblici 15 aprile 1997, n. 125, emanato di concerto con il Ministro del tesoro e della programmazione economica e relativo allo schema di piano economico-finanziario da adottare da parte delle società concessionarie autostradali;

Visto il decreto legislativo 5 dicembre 1997, n. 430, che ha confermato a questo comitato la funzione di definire le linee guida e i principi comuni per le amministrazioni che esercitano funzioni in materia di regolazione dei servizi di pubblica utilità, ferme restando le competenze delle autorità di settore;

Vista la direttiva del Ministro dei lavori pubblici 20 ottobre 1998 - emanata di concerto con il Ministro del tesoro, del bilancio e della programmazione economica - concernente «Direttiva per la revisione degli strumenti convenzionali tra ANAS e società concessionarie di autostrade»;

