

DETERMINAZIONE 16 dicembre 2020

Inserimento del medicinale «Valaciclovir» 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.

LA COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

...Omissis

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 24 settimane di gestazione. La somministrazione è prevista fino alla valutazione del risultato dell'amniocentesi.

Il trattamento può essere sospeso se la gestante si sottopone ad amniocentesi e si dimostra la negatività 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 è prevista dopo almeno 8 settimane dall'inizio dell'infezione materna primaria e mai prima della 20^a settimana +1 giorno di gestazione. Se la gestante non si sottopone ad amniocentesi la terapia è prevista fino alla 26^a 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 può essere aggiuntivo ad uno precedente nei casi in cui la gestante abbia già 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 avidità delle IgG anti CMV; qualora il test di avidità 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 iperrecogeno 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/mm³ ;

Criteri di esclusione

1. Pazienti con età <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 ≥ 15 mm;
 - iperecogenicit  periventricolare;
 - idrocefalia;
 - microcefalia $< 3SD$;
 - megacisterna magna > 10 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 determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Piano terapeutico

Dosaggio: 2 grammi di valaciclovir per 4 volte al giorno (2 grammi ogni 6 ore, totale 8 g al giorno).

Altre condizioni da osservare: le modalit  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, 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 7 e 14 giorni l'inizio del trattamento e successivamente ogni 14 giorni fino alla fine del trattamento.

Esami strumentali nella gestante: ecografie ostetriche di secondo livello ogni 2-4 settimane.

Amniocentesi per ricerca del DNA di CMV con PCR Real Time: in caso di infezione primaria da CMV in gravidanza, almeno 8 settimane dall'inizio dell'infezione materna primaria e mai prima di 20 settimane +1 giorno di gestazione.

Controlli sul neonato: ricerca del DNA di CMV con PCR Real Time su urine o saliva del neonato entro 2-3 settimane di vita e successivo follow-up.