



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

DETERMINAZIONE

del 17 luglio 2008, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 5 agosto 2008, in vigore dal 20 agosto 08

Determinazione 17 luglio 2008: “Modifica 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, relativamente alle Note 4 e 65.

IL DIRETTORE DELL'UFFICIO INFORMAZIONE E COMUNICAZIONE

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;

VISTA la Determinazione Direttoriale del 09 agosto 2005 di nomina del Dott. Antonio ADDIS quale Direttore dell'Ufficio: “Informazione e Comunicazione” dell'Area 3: “Informazione, Sperimentazione Clinica e Ricerca e Sviluppo” 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 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 decreto del Ministero della Sanità 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;

RITENUTO di dover aggiornare i testi delle Note AIFA 4 e 65;

TENUTO CONTO del parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) nella seduta del 10 giugno 2008, in merito all’aggiornamento delle Note AIFA 4 e 65;

DETERMINA

Art. 1.

L'allegato 1, parte integrante della presente Determinazione, sostituisce il testo delle Note 4 e 65, 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 è pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale ed entra in vigore il quindicesimo giorno dalla data della pubblicazione.

Roma, 17 luglio 2008

Il Direttore dell’Ufficio Informazione e Comunicazione

Dott. Antonio ADDIS

Nota 4

<ul style="list-style-type: none"> - duloxetina - gabapentin - pregabalin 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie documentate dal quadro clinico e/o strumentale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da herpes zoster - neuropatia associata a malattia neoplastica - dolore post-ictus o da lesione midollare - polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace. <p><i>gabapentin, pregabalin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - neuropatia diabetica <p><i>duloxetina, gabapentin, pregabalin</i></p> <p>L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN per le seguenti restanti indicazioni autorizzate: trattamento della depressione per duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin.</p>
--	---

Background

Il dolore neuropatico (o neurogeno) viene definito dall'International Association for the Study of Pain (IASP) come "dolore associato a lesione primaria o disfunzione del sistema nervoso". Tale sindrome è stata progressivamente identificata a partire da denominatori comuni essenzialmente clinici, rappresentati sia dalla modalità di presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva), sia dalla durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata a persistenza per settimane, mesi o anni), sia dalla risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi ed antinfiammatori non steroidei; significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici). Le condizioni cliniche responsabili del dolore neuropatico sono identificabili in molteplici quadri morbosi associabili sia a compromissione del sistema nervoso centrale che periferico. La valutazione dell'effetto dei farmaci sul dolore è basata sull'impiego di scale analogiche o numeriche strutturate per quantificarne l'entità o la ricaduta su altri aspetti più generali del quadro clinico (ad es. la qualità di vita). Secondo quanto riportato dal Tavolo Neurologico dell'AIFA, i meccanismi che producono il dolore neuropatico possono essere così elencati in modo semplificato:

1. aumento della scarica nocicettiva primaria afferente (ad. es. per una anormale concentrazione di canali del sodio nelle fibre nervose danneggiate, con scariche spontanee ed ectopiche).
2. diminuita attività inibitoria nelle strutture centrali.
3. alterata elaborazione del segnale a livello centrale tale da trasformare un segnale normale in doloroso.

Evidenze disponibili

Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso. L'approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatologico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere causato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazioni nel tempo. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

È ipotizzabile che malattie che producono alterazioni simili nel sistema nervoso possano essere trattate in modo simile, tuttavia, a causa della rarità e dell'instabilità delle malattie all'origine del dolore neuropatico non sono disponibili studi

adeguati in determinate condizioni che permettano di definire per i principi attivi comunemente utilizzati la reale efficacia.

In accordo con le linee guida EFNS, l'efficacia degli antidepressivi triciclici per la cura delle mono, multi e polineuropatie dolorose, si è dimostrata lievemente superiore, per cui, l'impiego del gabapentin e del pregabalin, dovrebbe essere riservato a quei pazienti con controindicazioni agli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e alla carbamazepina o nei quali l'impiego di questi farmaci risulti inefficace, anche in considerazione del fatto che per questi pazienti nella pratica clinica non ci sono alternative farmacologiche.

L'impiego del gabapentin nel dolore post-ictus o da lesione midollare, secondo le linee guida del NICE sulla Sclerosi Multipla, è considerato una raccomandazione di Tipo A, insieme alla carbamazepina e agli antidepressivi triciclici, tenendo conto, che, al pari degli altri principi attivi, le evidenze su gabapentin sono rappresentate da trial di bassa qualità o studi osservazionali e per il Pregabalin sono disponibili solo trial di tipo osservazionale.

Al momento non sono disponibili evidenze o analogie fisiopatologiche che giustificano la rimborsabilità dei farmaci in nota per le radicolopatie da compressione.

Il Tavolo Neurologico dell'AIFA ha indicato i seguenti criteri diagnostici limitatamente alle indicazioni:

- Sclerosi Multipla: diagnosi secondo i criteri internazionali .
- Dolore post-ictus: dato anamnestico di ictus cerebrali. Il dolore deve essere nel territorio del difetto sensitivo prodotto dall'ictus.
- Polineuropatie e poliradicoloneuropatie: esame obiettivo che documenti un difetto della sensibilità, l'abolizione/riduzione dei riflessi profondi \pm difetto di forza elementare con distribuzione simmetrica, distale agli arti. La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico. La diagnosi eziologica è fondata sui dati di laboratorio.
- Nevralgie iatrogene: dato anamnestico di lesione chirurgica e dolore a carattere nevralgico nel territorio corrispondente.
- Nevralgie post-radioterapia: dato anamnestico di radioterapia, distribuzione di difetto sensitivo o sensitivo-motorio e dolore neuropatico nel territorio corrispondente.
- Nevralgie da compressione/infiltrazione tumorale: data anamnestico di tumore, evidenza radiologica o ecografica di lesione tumorale e difetto sensitivo o sensitivo-motorio nel territorio nervoso corrispondente.
- Neuropatie da intrappolamento: difetto sensitivo o difetto sensitivo motorio nel territorio di un nervo periferico . La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico.
- Lesioni midollari: esame obiettivo che documenti alterazioni sensitive e/o motorie compatibili con danno midollare focale (mielopatie da compressione, post-ischemiche, siringomielia) o danno midollare diffuso (mielopatia da HIV, da malattia degenerativa). La diagnosi deve essere confermata da una risonanza magnetica.

Particolari avvertenze

La duloxetina è autorizzata soltanto per il trattamento della neuropatia diabetica negli adulti, mentre gabapentin e pregabalin hanno indicazioni meno selettive (dolore neuropatico in generale). Nonostante ciò le condizioni cliniche più studiate per questi due ultimi principi attivi sono quelle riportate nella presente nota. L'impiego di questi farmaci per le restanti indicazioni autorizzate (trattamento della depressione per la duloxetina e della epilessia per pregabalin e gabapentin) non è assoggettato a nota limitativa.

Bibliografia

1. Bone M, et al. Gabapentin postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27: 481-6.
2. Caraceni A, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-17.
3. Dworkin RH, et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
4. Dworkin RH, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
5. Freynhagen R, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-63.
6. Gilron I, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.

7. Goldstein DJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
8. Hahn K, et al. A placebo controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-6.
9. Harden RN. Chronic Neuropathic Pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2005; 11: 111-22.
10. Lesser H, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
11. Levendoglu F, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-51.
12. Morello CM, et al. Randomized doubleblind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999 159: 1931-7.
13. Raskin J, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 5: 346-56.
14. Rice AS, et al. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
15. Richter RW, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-60.
16. Rosenstock J, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-38.
17. Rowbotham M, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 80: 1837-42.
18. Sabatowski R, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
19. Serpell MG, for the Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-66.
20. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 3: 53-62.
21. Woolf CJ, et al. Neuropathic pain: aetiology symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
22. P. Lora Aprile, et al. Documento SIMG di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in Medicina Generale. Pacini Editore - Pisa, Luglio 2008.
23. Attal N, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006 Nov; 13:1153-69.
24. Multiple Sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004.
25. Dworkin RH et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003 Nov; 60:1524-34.
26. Robert H. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations *Pain*. 2007 132:237-251

Nota 65

<p>Farmaci per la Sclerosi Multipla</p> <ul style="list-style-type: none">- glatiramer acetato- interferoni β-1a e β-1b ricombinanti	<p><i>La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN da parte di centri specializzati, Universitari o delle aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- per i pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente diagnosticata secondo i criteri di Polman (Polman, 2005) con punteggio sull'Expanded Disability Status Scale (EDSS) tra 1.0 e 5.5 <i>glatiramer acetato; interferone β-1a ricombinante; interferone β-1b ricombinante</i>- per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti: <i>interferone β-1b ricombinante</i>
---	--

Background

La sclerosi multipla rappresenta una malattia altamente imprevedibile, sia per decorso clinico sia per prognosi, ed è caratterizzata da un corredo sintomatologico altamente proteiforme. Caratteristica fondamentale di questa malattia è l'estrema variabilità focale, temporale e spaziale con cui essa si manifesta e, a causa di questa estrema variabilità, nella gestione dei pazienti con sclerosi multipla risulta molto importante una esatta valutazione dello stato clinico al momento della visita per valutare l'eventuale presenza di una riacutizzazione, o per valutare l'eventuale progressione di malattia. La revisione dei criteri diagnostici consente di documentare e definire la diagnosi di MS attraverso un follow-up di RM (comparsa di lesioni gd+ o di nuove lesioni in T2), anche in assenza di un nuovo attacco clinico, facilitando l'individuazione di pazienti che presentano manifestazioni monosintomatiche suggestive della MS, o una progressione della malattia senza evidenti episodi di attacchi e remissioni. Nella sua forma più tipica, la forma recidivante-remittente, la sclerosi multipla si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco ed un altro che non manifesta alcuna progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme classiche a riacutizzazioni e remissioni progredisce in un tempo variabile, nella forma secondariamente progressiva, caratterizzata da riacutizzazioni associate ad un decorso progressivo.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia. Trattandosi di una patologia infiammatoria su base autoimmunitaria, si utilizzano farmaci immunomodulatori in quanto riducono l'intensità con il quale il sistema immunitario attacca il sistema nervoso.

L'IFN beta-1a e beta-1b hanno proprietà antivirale e immunomodulatorie. Essi sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il sistema nervoso centrale e spostano il profilo delle citochine da un tipo pro- a uno antinfiammatorio. L'IFN beta-1a è indicato nel trattamento della forma recidivante-remittente allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni, mentre non sono conclusivi i risultati del trattamento sulla progressione dei sintomi.

Evidenze disponibili

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'IFN beta-1b e dell'IFN beta-1a nella sclerosi multipla recidivante-remittente. Inoltre, l'IFN beta-1b si è dimostrato efficace anche nella sclerosi multipla secondariamente progressiva, nella quale immagini di Risonanza Magnetica mostrano una riduzione nel numero di nuove lesioni. Glatiramer acetato è una sequenza polipeptidica casuale composta da 4 aminoacidi, la cui sequenza assomiglia a quella della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della sclerosi multipla. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo: funzione da falso bersaglio, distraendo il sistema immunitario dalle strutture endogene. In numerosi studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e il numero di lesioni visibili alla Risonanza Magnetica.

Particolari avvertenze

L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede ad hoc opportunamente adattate per forma clinica di sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni.

Bibliografia

1. Comi G, et al: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.
2. McDonald WI, et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50:121-7.
3. Filippini G, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003;361:545-552.
4. Ge Y, et al: Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54:813-817.
5. Hafler, D.A. Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest* 2004; 113:788-794.
6. Miller DH, et al: Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46:850-859.
7. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56:1628-36.
8. Steinman, L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004;305:212-216.
9. Polman CH, et al.. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58:840-6.