

## **MODIFICHE ALLE NOTE AIFA - DICEMBRE 2009**

**Sulla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 12 dicembre 2009 è pubblicata la Determinazione AIFA, datata 9 dicembre 2009, di “Proroga della durata di sei mesi della sospensione temporanea della Nota 78 di cui alla determinazione AIFA del 6 maggio 2009”.**

La sospensione temporanea della nota 78, di cui alla determinazione AIFA 6 maggio 2009, e' prorogata di sei mesi. La proroga della sospensione e' subordinata al monitoraggio della spesa e alla valutazione dell'impatto economico in relazione ad ogni singolo principio attivo inserito nella nota AIFA 78. Pertanto, durante la proroga i farmaci della nota 78 sono prescrivibili a carico del SSN per sei mesi, a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina, senza le limitazioni previste dalla nota e senza l'obbligo, da parte dei medici specialisti, di effettuare diagnosi e piano terapeutico, secondo le modalita' adottate dalle regioni e dalle province autonome di Trento e Bolzano.

La presente determinazione entra in vigore dal 13 dicembre 2009.

**Il Supplemento Ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale n. 286 del 9 dicembre 2009 pubblica quattro Determinazioni AIFA, datate 26 novembre 2009, relative all'ex Nota 32-bis ed alle Note 83, 39 e 4.**

Di seguito si riportano i punti importanti di tali provvedimenti.

- **Ex Nota 32-bis.** E' modificato il Piano terapeutico per la prescrizione a carico del SSN di Lamivudina, con l'aggiunta, rispetto al precedente di cui alla Determinazione pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 45 del 22 febbraio 2008, di alcune condizioni cliniche ed eliminandone altre. La modifica decorre dal 10 dicembre 2009. Il nuovo PT è riportato di seguito.

**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 _____	sex M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Codice fiscale _____	
Residente a _____	Tel. _____
Regione _____	
ASL 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 stadio di fibrosi  $\geq$  F 2 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
- 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

<p><b>Farmaco prescritto :</b></p>
------------------------------------

<input type="checkbox"/> Lamivudina cp 100 mg	<input type="checkbox"/> Lamivudina sospensione 5 mg/mL
Dose/die : _____	Durata prevista del trattamento: _____
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> Prosecuzione della cura

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore

**Bibliografia**

- Carosi G Rizzetto M Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop. Dig Liver Dis. 2008; 40: 603-17
- European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009; 50:227-42
- Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. Dig Liver Dis. 2007;39:397-408.
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Ann Intern Med. 2008;148:519-28.

- **Nota 83.** E' sostituito il testo di cui alla Determinazione AIFA 4 gennaio 2007 laddove, alle condizioni per la prescrizione a carico del SSN, al posto di "...(sindrome sicca in corso di patologia autoimmune)..." è scritto "...(sindrome sicca su base autoimmune)...". La nuova stesura integra conseguentemente il background ed inserisce riferimenti bibliografici. Di seguito si riporta il nuovo testo della Nota, che entra in vigore dal 10 dicembre 2009.

### Nota 83

ALLEGATO 1

Sostituti lacrimali	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (<i>sindrome sicca</i> su base autoimmune), poiché non è disponibile una terapia di tipo causale della malattia.</li> </ul>
---------------------	--

#### Background

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* su base autoimmune) è attualmente solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza delle secrezioni esocrine. La correzione della secchezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia. Il carbopol è un polimero che ha dimostrato una certa efficacia nel trattamento della xerofalmita di pazienti affetti da malattia di Sjögren (van der Reijden et al., 1996).

#### Bibliografia

Van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. (1996). Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 39:57-63

- **Nota 39.** E' modificato il testo di cui alla Determinazione AIFA 22 settembre 2009 in riferimento al trattamento dei soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS). La variazione, che si evince dal testo riportato di seguito, decorre dal 24 dicembre 2009.

NOTA 39

<p>Ormone della crescita (somatotropina)</p>	<p><b>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</b></p> <p><b>Età evolutiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico - auxologici e di laboratorio:</li> </ul> <p><u>I: Parametri clinico - auxologici:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) statura &lt; -3DS oppure statura &lt; -2DS e velocità di crescita/anno &lt; -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità; oppure</li> <li>b) velocità di crescita/anno &lt; -2DS o &lt; -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS); oppure</li> <li>c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto II;</li> </ol> <p><u>II: Parametri di laboratorio:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) risposta di GH &lt; 10 µg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti (la risposta ad un solo test farmacologico &gt;10 µg/L esclude la diagnosi di deficit di GH); oppure</li> <li>b) risposta di GH &lt; 20 µg/L nel caso uno dei due test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina</li> </ol> <p><u>Altre condizioni dove il trattamento con rGH viene concesso in età pediatrica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;</li> <li>■ deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;</li> <li>■ soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS), geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) &lt; 95°, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno.</li> <li>■ Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA - Small for Gestational Age) con età uguale o superiore a 4 anni. Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS (&lt; 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi (L. Gagliardi et Al. "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale" Riv. Ital. Pediatr. (IJP) 1999; 25: 159-169) e comunque inferiore a 2500 gr.</li> <li>- età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore ai 4 anni;</li> <li>- statura inferiore o uguale a -2.5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.</li> <li>- Autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.</li> </ul> </li> </ul> <p>Considerando la relativa limitata esperienza del trattamento con GH negli SGA in Italia, l'autorizzazione al trattamento con rGH in soggetti SGA è concessa per 2 anni previa verifica ed autorizzazione da parte delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH appartenenti alla residenza del paziente. Dopo 2 anni di terapia, il proseguimento terapeutico potrà essere nuovamente autorizzato dalle Commissioni Regionali dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento.</p> <p>In caso di mancata istituzione della commissione regionale, la proposta al trattamento con GH da parte del centro prescrittore dovrà essere indirizzata alla Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH presso l'Istituto Superiore di Sanità, che dovrà dare una risposta al centro prescrittore entro giorni trenta dal ricevimento della richiesta.</p> <p><b>Età di transizione</b></p> <p>Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni.</p> <p>Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sindrome di Turner;</li> <li>- insufficienza renale cronica</li> <li>- sindrome di Prader Willi;</li> </ul>
--	--

- **Nota 4.** E' sostituito il testo di cui alla Determinazione AIFA 17 luglio 2008 nella parte finale. Dove era scritto "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" figura nella nuova versione "L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN per le seguenti indicazioni terapeutiche: trattamento della depressione maggiore e disturbo d'ansia generalizzato per duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin". Il nuovo testo entra in vigore il 23 dicembre 2009.

## Nota 4

<ul style="list-style-type: none"> <li>- duloxetina</li> <li>- gabapentin</li> <li>- pregabalin</li> </ul>	<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"> <li>- nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da herpes zoster</li> <li>- neuropatia associata a malattia neoplastica</li> <li>- dolore post-ictus o da lesione midollare</li> <li>- polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace.</li> </ul> <p><i>gabapentin, pregabalin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neuropatia diabetica</li> </ul> <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 indicazioni terapeutiche: trattamento della depressione maggiore e disturbo d'ansia generalizzato per duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin .</p>
--	--

**Background**

La più recente definizione di dolore neuropatico (o neurogeno) formulata dall'International Association for the Study of Pain (IASP) È "dolore che nasce quale diretta conseguenza di lesione o malattia del sistema somatosensoriale" (Treede et al. 2008). 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, mentre per il Pregabalin sono disponibili trial randomizzati controllati e meta-analisi.

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 cerebri. 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 ≠ 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.
- **Neuralgie iatrogene:** dato anamnestico di lesione chirurgica e dolore a carattere nevralgico nel territorio corrispondente.
- **Neuralgie post-radioterapia:** dato anamnestico di radioterapia, distribuzione di difetto sensitivo o sensitivo-motorio e dolore neuropatico nel territorio corrispondente.
- **Neuralgie da compressione/infiltrazione tumorale:** dato 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 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 Ed. - 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