

DETERMINAZIONE 26 novembre 2009.

Modifica alla nota AIFA 4 di cui alla determinazione del 17 luglio 2008 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 182 del 5 agosto 2008.

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;

VISTA la legge 22 dicembre 2008, n. 203: "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato" (legge finanziaria 2009);

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 4 gennaio 2007: "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci";

VISTA la determinazione del 17 luglio 2008 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 182 del 05.08.08

RITENUTO di dover aggiornare il testo della Nota 4;

TENUTO CONTO dei pareri espressi dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle sedute del 5 e 6 maggio 2009 e del 8 e 9 settembre 2009

DETERMINA

Art. 1.

L'allegato 1, parte integrante della presente Determinazione, sostituisce il testo della Nota 4 di cui alla Determinazione del 17 luglio 2008 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 182 del 05.08.08.

Art. 2.

La presente determinazione è pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale ed entra in vigore a decorrere dal quindicesimo giorno dalla data della pubblicazione.

Roma, 26 novembre 2009

Il direttore generale: RASI



ALLEGATO I

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 indicazioni terapeutiche: trattamento della depressione maggiore e disturbo d'ansia generalizzato per duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin .</p>
--	--

Background

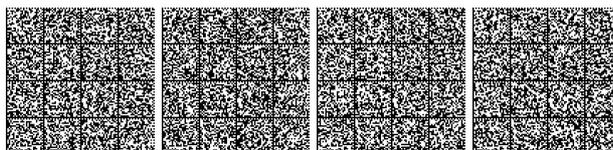
La più recente definizione di dolore neuropatico (o neurogeno) formulata dall'International Association for the Study of Pain (IASP) È "dolore che nasce quale diretta conseguenza di lesione o malattia del sistema somatosensoriale" (Treede et al. 2008). Tale sindrome è stata progressivamente identificata 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:

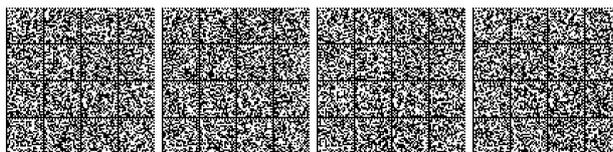
- **Sclerosi Multipla:** diagnosi secondo i criteri internazionali .
- **Dolore post-ictus:** dato anamnestico di ictus cerebrali. Il dolore deve essere nel territorio del difetto sensitivo prodotto dall'ictus.
- **Polineuropatie e poliradicoloneuropatie:** esame obiettivo che documenti un difetto della 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:** 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 post-herpetic 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

09A14542

