

Nella Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10.01.2007 sono state pubblicate le nuove Note AIFA, entrate in vigore il 24 gennaio 2007.

Le novità che interessano l'endocrinologo e il diabetologo sono le seguenti:

Nota 4 commento

1. Nota di nuova introduzione per la prescrizione a carico del SSN di medicinali limitatamente ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto a:
 - Nevralgia post-erpetica e neuropatia associata a malattia neoplastica (*Gabapentin e Pregabalin*)
 - Neuropatia diabetica documentata dal quadro clinico e strumentale (*Gabapentin, Pregabalin e Duloxetina*)
2. In precedenza *Gabapentin, Pregabalin e Duloxetina* erano prescrivibili a carico del SSN (Classe A) con l'indicazione "dolore neuropatico" senza nota limitativa. I medicinali *Gabapentin e Pregabalin* continuano ad essere prescrivibili in Classe A senza nota limitativa per l'indicazione "epilessia" e *Duloxetina* continua ad essere prescrivibile in Classe A senza nota limitativa per l'indicazione "depressione".
3. Sul piano pratico il MMG deve aggiungere la nota 4 per la prescrizione dei suddetti medicinali per le sopraccitate indicazioni; in altre parole, nel caso di neuropatia diabetica dolorosa, la prescrizione dei suddetti medicinali è ora soggetta alla limitazione della nota 4 e poiché la nota recita "neuropatia diabetica documentata dal quadro clinico e strumentale" è ragionevole prevedere, come conseguenza pratica, un aumento di richieste di visita specialistica e/o di esami strumentali per la diagnosi di neuropatia diabetica.

Nota 13 commento

Le principali differenze rispetto alla precedente stesura della nota 13 sono:

- **Abolizione di Diagnosi e Piano Terapeutico per le associazioni a base di Simvastatina ed Ezetimibe**, nonché per gli alti dosaggi di Atorvastatina 40 mg e Rosuvastatina 40 mg.
- Prescrivibilità anche per la Lovastatina
- Dislipidemie familiari: viene riportata come avvertenza che non è più richiesta la certificazione da parte di Centri Specialistici, ma questi possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

Per la diagnosi delle dislipidemie familiari, nelle tre forme che la compongono (Ipercolesterolemia familiare monogenica, Iperlipidemia combinata familiare e

Disbetalipoproteinemia familiare) viene proposto una sorta di algoritmo che prevede la positività di dati laboratoristici e di dati clinici.

- Prescrivibilità delle molecole nelle iperlipidemie non corrette dalla sola dieta:
 - indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)
 - in pazienti con insufficienza renale cronica

Alcune considerazioni pratiche

- Il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) calcolato mediante le carte di rischio del ISS (Progetto Cuore) rimane il criterio principale per accedere alla rimborsabilità dei farmaci in prevenzione primaria. La stima si effettua mediante le carte ISS o la funzione disponibile sul sito www.iss.cuore.it
- Oltre i 70 anni il criterio è clinico (il singolo medico terrà conto delle comorbilità).
- Le dislipidemie familiari interessano circa l'1-2% della popolazione. Qualunque medico può fare la diagnosi basandosi sugli algoritmi proposti. Non è formalmente necessario sentire un Centro specializzato.
- L'uso in prevenzione secondaria non prevede ovviamente l'utilizzo delle Carte del rischio e la diagnosi (diabete, coronaropatia documentata, pregresso ictus, pregresso infarto, arteriopatia obliterante) può essere fatta da qualsiasi medico.
- I farmaci a quali si fa riferimento nella nota sono fondamentalmente:
Immunosoppressori (Ciclosporina, Tacrolimus) pazienti: trapiantati, con artrite Reumatoide, psoriasici, con uveite, con grave dermatite atopica
Antiretrovirali (Lopinavir, Nelfenavir, Ritonavir, Sequinavir) pazienti HIV positivi
Inibitori dell'Aromatasi (Letrozolo, Anastrozolo, Exemestane) pazienti donne in menopausa con ca. mammario positivo agli estrogeni.
- La rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con insufficienza renale cronica recepisce la raccomandazione indirizzata dall'American Heart Association al NCEP di includere questi pazienti nel gruppo ad altissimo rischio di eventi cardiovascolari. Le modificazioni apportate dovrebbero portare ad una riduzione in termini di richiesta di prestazioni ambulatoriali specialistiche per la prescrizione dei farmaci in oggetto.

Nota 36 Invariata

Nota 39 commento

Per il paziente adulto con deficit di GH, la nota 39, revisionata lo scorso novembre 2006, non riporta alcuna variazione rispetto alla versione precedente, nonostante le sollecitazioni e le richieste di commenti da parte dell'AIFA che le società scientifiche hanno fatto pervenire.

Ribadisce che il trattamento con GH risulta appropriato se due condizioni risultano entrambe soddisfatte 1) appropriato contesto clinico che suggerisce la possibilità di un deficit di GH (chirurgia ipofisaria e radioterapia ipofisaria ecc)
2) verifica biochimica del deficit.

La verifica biochimica si basa sulla risposta del GH ad un appropriato test di stimolo. Il riferimento rimane l'ipoglicemia insulinica, ma viene ribadito che il test al GHRH + arginina è l'alternativa di prima scelta.

- *Le proposte di modificazione per il paziente adulto con deficit di GH non accolte dall'AIFA sono le seguenti:*
 - a) *nella parte relativa alla diagnosi si propone di considerare i recenti lavori apparsi in letteratura scientifica relativa ai cut-off al test GHRH+Arginina e BMI del paziente oltre a considerare il valore diagnostico del dosaggio della sola IGF-I, proponendo inoltre una diversa e più completa classifica eziologia della malattia:*
 - 1) *pazienti con picco di GH dopo ipoglicemia insulinica (ITT) < 3 µg/L oppure dopo test GHRH + arginina < 9 µg/L. Per pazienti obesi (BMI > 30) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere < 4 µg/L;*
 - 2) *pazienti con ipopituitarismo totale acquisito, con bassi livelli di IGF-I (<1,5 DS al di sotto del valore medio per età e sesso), anche senza dimostrazione di ridotta risposta di GH a test di stimolo, per*
 - 4) *ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);*
 - 4) *ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari, sella vuota primitiva, Sindrome di Sheehan*
 - 4) *pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata*
 - b) *nella parte relativa alle note si propone di aggiungere una specifica relativa alle sopra riportate proposte di modifica e cioè: "il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, cioè pazienti con picco di GH dopo ipoglicemia insulinica (ITT) < 3 µg/L oppure dopo test GHRH + arginina < 9 µg/L. Per pazienti obesi (BMI > 30) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere < 4 µg/L.*
- Il test GHRH + arginina e il test ITT sono considerati di prima scelta sulla base di estesi studi consegnati alla letteratura e riconosciuti a livello di Consensus Conference Internazionali. E' raccomandato che questi test siano usati con riferimento a limiti di normalità specifici per ognuno dei test".*
- Purtroppo tale specificazioni non sono state riportate. Si propone di lavorare fin d'ora affinché con le nuove revisioni previste per novembre 2007, siano accolte le proposte volte a razionalizzare e migliorare la diagnosi di deficit di GH in età adulta.*

Le modificazioni apportate non dovrebbero portare variazioni nella richiesta di prestazioni ambulatoriali.

Nota 40 commento

Rispetto alla precedente versione, la nota 40 è stata modificata: eliminata l'indicazione per i tumori neuroendocrini "non funzionanti" che esprimono recettori per la somatostatina. Per ottenere la rimborsabilità, (prescrizione a carico del SSN) nella nota precedente risaltava il ruolo fondamentale della scintigrafia con octreotide (Octreoscan) nella diagnosi dei tumori neuroendocrini (NET).

Al momento, tale rimborso è ottenuto unicamente nei NET funzionanti associati a sindrome clinica.

Nei NET, senza sindrome clinicamente manifesta, che esprimono i recettori per la somatostatina indipendentemente dal pattern di secrezione, non è prevista la rimborsabilità.

Considerazioni

Che cosa si intende per sindrome associata a tumori neuroendocrini?

La sindrome associata al tumore **carcinoide** (tumore/carcinoma neuroendocrino ben differenziato) può essere **tipica e atipica**.

La prima presenta diarrea, dispnea, fibrosi cardiaca, mentre **quella atipica** presenta: flushing associato a cefalea, edema cutaneo facciale, ipotensione, scialorrea, rinorrea, lacrimazione, disfagia, più raramente, diarrea e broncospasmo.

Il carcinoide bronchiale può anche manifestarsi con **sindromi endocrine paraneoplastiche**: S. Cushing, acromegalia, ipoglicemia, MEN e Diabete insipido. I tumori neuroendocrini polmonari presentano sovente come sindrome clinica: emottisi, broncopolmoniti e dolore toracico.

La Sintomatologia dei tumori neuroendocrini è mutevole in quanto dipende dalla sede interessata. **Sintomi cutanei**: flushing, teleangectasie, sindrome simil-pellagra; **sintomi gastro-intestinali**: diarrea, dolori addominali; **sintomi cardiovascolari**: cardiopatie, ipotensione, ipertensione arteriosa, cefalea, lipotimie; **sintomi respiratori**: broncocostrizione, asma, fibrosi polmonare.

I tumori non funzionanti producono sostanze che non causano una “sindrome clinica” specifica. Si tratta di forme tumorali soprattutto GEP che si identificano casualmente o quando, per le loro elevate dimensioni, interessano zone anatomicamente importanti. Causano sintomi di tipo compressivo: algie addominali, dispepsia, colon irritabile, stipsi ostinata, ittero, astenia.

La terapia con gli analoghi della somatostatina (Octreotide e Lanreotide) permette di controllare la sintomatologia aspecifica in quanto determina una diminuzione della secrezione gastroenterica, una riduzione dei fattori angiogenetici e della crescita, un miglioramento dell'edema tissutale, una modificazione della peristalsi intestinale e l'inibizione della secrezione di sostanze autocrine, paracrine o endocrine.

Nell'attuale nota sono stati presi in esame solo i sintomi correlati all'ipersecrezione. Il miglioramento della qualità di vita, il controllo della proliferazione tumorale e, di riflesso, il prolungamento della sopravvivenza del paziente non sono stati in alcun modo presi in considerazione.

Si sottolinea infine che la più recente letteratura conferma l'efficacia del trattamento con analoghi della somatostatina nel controllo della sintomatologia e nell'effetto stabilizzante nei pazienti affetti da NET clinicamente non funzionanti.

A conferma di quanto detto, sono in corso di elaborazione i dati di uno studio multicentrico nazionale che include un gruppo considerevole di pazienti affetti da questa patologia. Le modificazioni apportate dovrebbero portare variazioni in termini di riduzione di richiesta di prestazioni ambulatoriali.

Addendum: Tumori neuroendocrini non sindromici in fase evolutiva.

Pur essendo a tutt'oggi valido quanto sopra riportato circa la prescrivibilità degli analoghi della somatostatina nei NET, invitiamo tutti i Soci a seguire attentamente nelle prossime settimane quanto verrà pubblicato dalla Gazzetta Ufficiale relativamente a tale problema.

Il Direttore dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), infatti, ha inviato una lettera in data 06-04-07 ai Responsabili dei Servizi Farmaceutici Assessorati Regionali alla Sanità inerente "all'impiego di medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate (off label) ai sensi della lett. z), comma 796, art. 1 della legge 296/2006 (Finanziaria 2007)".

L'AIFA ha proceduto alla individuazione, per i farmaci oncologici, delle indicazioni non autorizzate (come tali non presenti nella scheda tecnica del farmaco), ma sostenute da una consolidata pratica clinica e documentate a livello scientifico nei testi di riferimento della oncologia medica e presenti nelle linee guida nazionali ed internazionali in ambito oncologico. L'AIFA d'intesa con le Regioni ha attivato il Registro Nazionale dei nuovi medicinali oncologici sottoposti a monitoraggio, attraverso cui ogni singolo trattamento deve corrispondere alla indicazione autorizzata e la elaborazione dei dati consente di avere un quadro esaustivo dei pazienti trattati con i nuovi farmaci oncologici nelle diverse Regioni.

Viene estesa per gli analoghi della somatostatina (Octreotide e Lanreotide) l'indicazione (già presente in nota AIFA sino al 2006 - nota 40) ai "Tumori neuroendocrini non sindromici, in fase evolutiva."

**Nota 75
commento**

La revisione della nota ha portato l'AIFA ad accogliere la richiesta di includere gli inibitori della fosfodiesterasi tipo 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), già accolta in ambito locale da alcune regione (Toscana, Emilia Romagna, ecc) nel trattamento del deficit erettivo nei mielolesi.

I risvolti pratici sono chiaramente enormi, visti i disagi cui era sottoposto ciascun paziente, costretto a dover ricorrere ad alprostadil per via intracavernosa come una terapia possibile.

E' chiaramente un tipo di terapia che presenta una percentuale di successo lievemente inferiore alla terapia intracavernosa in quanto presuppone la integrità, oltre che dell'arco spinale del parasimpatico sacrale, la integrità dei meccanismi predisposti al desiderio sessuale.

Chiario appare che l'endocrinologo non debba incorrere nell'errore di categorizzare in nota ogni paziente affetto da deficit neurogenico di altra natura (neuropatia diabetica, neuropatie demielinizzanti, neuropatie post-chirurgiche), che non rientrano in questo ambito.

Nota 79 commento

Finalmente si aprono le porte alla profilassi primaria!

In precedenza, per avere accesso alla nota, era necessario avere almeno una frattura vertebrale (riduzione di 4 mm o più di una delle altezze del corpo vertebrale, rispetto ad una delle altre altezze) o di femore, non dovute a trauma efficiente. Ora, si mantiene la profilassi per i soggetti (maschi e femmine) già fratturati, e si dà accesso a tutti i soggetti di età superiore a 50 anni con queste caratteristiche:

- 1) T- Score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -4 (o < -5 per ultrasuoni alla falange)
- 2) T- Score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < -4 per ultrasuoni alla falange) con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:
 - a) Storia familiare di fratture vertebrali
 - b) Artrite reumatoide ed altre connettiviti
 - c) Pregressa frattura osteoporotica al polso
 - d) Menopausa prima dei 45 anni
 - e) Terapia cortisonica cronica

Tutto ciò permette l'utilizzo di Ac. Alendronico, Ac. Alendronico + Vitamina D3, Ac. Risedronico, Ac. Ibandronico, Raloxifene e Ranelato di Stronzio (non più secondario ai bisfosfonati).

Nella prescrizione va comunque tenuto conto delle indicazioni segnalate nella scheda tecnica del prodotto: solo l'Alendronato continua ad avere l'indicazione per i soggetti di sesso maschile.

Luci: Non serve più avere la manifestazione più severa della malattia per essere curati ed anche i fattori di rischio cominciano ad assumere la loro importanza.

Ombre: Si tiene conto della BMD, ma senza specificare quale sia il sito femorale da tenere in considerazione. Gli ultrasuoni fanno il loro ingresso nella diagnosi; sia questi che la DEXA dovranno essere erogati in strutture pubbliche o convenzionate con il SSN: questo purtroppo non ci preserva da eventuali errori di esecuzione o di interpretazione.....

La nota 79 Bis, che dava accesso a teriparatide ed ormone paratiroideo, ora rientra nella nota 79.

Si mantiene ancora il criterio di includere soggetti non responders, ovvero soggetti già in nota 79, che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di terapia da almeno un anno con uno degli altri farmaci previsti dalla nota (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio).

Si aprono però nuove possibilità: possono essere inclusi anche soggetti mai trattati in precedenza, che presentano 3 o più fratture vertebrali severe o due fratture

vertebrali severe ed una di femore.

La prescrivibilità dei due prodotti necessita ancora di piano terapeutico, rinnovabile per un periodo non superiore ai 18 mesi, presso centri specializzati.

Ombre: La gravità delle fratture vertebrali viene identificata come diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri, la frattura è severa quando la differenza è $> 50\%$: come ci si deve regolare quando vi sono più vertebre fratturate contigue? Inoltre, data questa definizione, a confondere le idee in coda alla nota, nella gazzetta ufficiale, viene rappresentata la classificazione di frattura e severità secondo il metodo semiquantitativo di Genant. Questa valutazione considera la variazione delle altezze nell'ambito della stessa vertebra ed identifica la presenza di cuneizzazione (altezza anteriore vs. posteriore), lente biconcava (cedimento centrale rispetto alle altezze posteriore ed anteriore) e crollo del muro posteriore (altezza anteriore v. posteriore), con grado lieve (differenza 20-25%), moderato (differenza >25 e $< 40\%$), severo ($>40\%$).

Infine, non è chiaro cosa succeda a chi ha una vertebra sola coinvolta ed i due femori fratturati.

Glucocorticoidi: c'è poco di nuovo in questo caso. Riguarda sempre soggetti in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di corticosteroidi. Per tutti, maschi e femmine, resta la soglia dei 50 anni, per cui i soggetti giovani, che comunque stanno cronicamente assumendo GC da anni, continuano ad essere esclusi. Si conferma sostanzialmente l'uso dei farmaci precedentemente previsti per questo caso (Alendronato o Alendronato + Vitamina D3 e Risedronato,).

Come nella precedente nota, prima dell'inizio di ognuna di queste terapie, si segnala la necessità di normalizzare lo stato vitaminico D e l'apporto dietetico di calcio, qualora l'alimentazione e l'esposizione solare siano inadeguati.

Vitamina D: si specifica l'utilizzo della Vitamina D3 (colecalfiferolo), sconsigliando i metaboliti idrossilati, che, più facilmente possono incorrere in rischio di ipercalcemia ed ipercalcemia.

Le modificazioni apportate non dovrebbero determinare variazioni sostanziali rispetto all'attuale richiesta di prestazioni ambulatoriali.

Hanno collaborato

Gianluca Aimaretti (Novara), Antonio Aversa (Roma), Giorgio Borretta (Cuneo), Valentina Camozzi (Gorizia), Ernesto De Menis (Treviso), Franco Grimaldi (Udine)