

# bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XI - N. 3-4 2004

BIMESTRALE DEL MINISTERO DELLA SALUTE

LE NUOVE NOTE  
AIFA 2004

## EDITORIALE

97 Le nuove note AIFA

99 LE NOTE

162 INDICE DEI PRINCIPI ATTIVI

164 INDICE DELLE SPECIALITÀ

ANNO XI N.3-4 MAGGIO-AGOSTO 2004 Bimestrale - Poste Italiane s.p.a. Spedizione in abbonamento postale 70% - DCB Roma



MINISTERO DELLA SALUTE  
AIFA - AGENZIA ITALIANA  
DEL FARMACO

## EDITORIALE

## Le nuove note AIFA

Uno dei terreni di maggiore incontro tra le politiche regolatorie e le "prove di efficacia" è sicuramente rappresentato dalle note limitative della Commissione Unica del Farmaco (CUF).

Con l'introduzione delle note, risalente al 1994 e avvenuta poco dopo la stesura della lista dei medicinali a totale o parziale rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (classi A e B), vennero adottate delle limitazioni alla prescrizione di alcuni farmaci rispetto alle indicazioni terapeutiche ufficialmente registrate.

L'obiettivo principale che la CUF aveva deciso di porsi era quello di definire, quando opportuno, alcuni ambiti di rimborsabilità nella medicina generale, senza interferire con la libertà di prescrizione. Veniva in questo modo concepito un nuovo strumento regolatorio teso ad orientare le scelte terapeutiche a favore delle molecole più efficaci e maggiormente sperimentate rispetto ai medicinali definiti di seconda scelta in quanto con un profilo di efficacia e di sicurezza più incerto.

In questo senso, tra gli strumenti che regolano l'accesso ai farmaci, le note, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia. Si fondano cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple. La revisione periodica delle note CUF/AIFA risponde, quindi, appieno all'esigenza di aggiornare le limitazioni rispetto alle nuove evidenze disponibili nella letteratura scientifica.

Sotto il profilo metodologico, la versione aggiornata delle note, nella forma concisa (Executive Summary), è stata sottoposta ai commenti critici dei rappresentanti delle più importanti parti coinvolte: produttori, distributori, prescrittori, pazienti. Le critiche e i suggerimenti raccolti sono stati considerati per integrare e, ove ritenuto necessario, modificare la versione finale delle note stesse. Alla versione concisa è stata, quindi, aggiunta una parte più estesa che illustra i criteri, le motivazioni ed i riferimenti bibliografici su cui si basa ogni singola nota.

Secondo i criteri applicati nel corso del-

l'attuale revisione, sostanzialmente simili a quelli seguiti in passato, un farmaco può essere sottoposto a nota limitativa:

- quando è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- quando è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

Le note sui farmaci che non rispondono più ai criteri elencati sono state eliminate dalla nuova versione, mentre ne sono state introdotte di nuove riguardanti principi attivi che, invece, li rispettano. In alcuni casi, poi, sono stati inseriti dei nuovi principi attivi non ancora in commercio all'epoca delle precedenti versioni, mentre in altri sono stati semplicemente aggiornati i riferimenti bibliografici.

Particolare attenzione è stata posta alla semplificazione dello stile redazionale, allo scopo di facilitarne l'interpretazione e l'applicazione nella pratica clinica e della medicina generale. In questo senso la nota è sostanzialmente divisa in due parti:

- la prima che riassume gli elementi regolatori, e maggiormente rilevanti ai fini delle limitazioni e delle indicazioni all'uso, attraverso i quali il Servizio Sanitario Nazionale riconosce la rimborsabilità dei farmaci inclusi nella nota;
- la seconda riguardante, invece, i criteri e le considerazioni tecnico-scientifiche alla base delle decisioni della CUF/AIFA nell'assumere tali limitazioni.

Alcune note, inoltre, sono legate a progetti di "outcome - research", collegando assistenza e ricerca in modo che la pratica di medicina generale diventi parte strutturale del processo regolatorio. L'esempio più emblematico di tale impostazione è rappresentato dalla Nota 13, che introduce il criterio dell'adozione delle carte di

rischio cardiovascolare, elaborate all'interno del Progetto CUORE, ai fini della rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti, con l'obiettivo di individuare il rischio cardiovascolare assoluto in ogni singolo paziente e di istituire un'adeguata strategia preventiva che colleghi stili di vita e terapie farmacologiche.

Si consolida in questo modo una metodologia che è già stata applicata con successo ai farmaci per il morbo di Alzheimer (Progetto CRONOS), all'impiego di interferone e ribavirina per l'epatite

C (Progetto IMPROVE) e all'uso dei farmaci biologici nell'artrite reumatoide (Progetto ANTARES).

Il senso delle note limitative rimane, comunque, quello di essere uno strumento di appropriatezza, intendendo con quest'ultimo termine, spesso abusato, che l'impiego del farmaco sia sicuro e che la prescrizione riguardi indicazioni cliniche per le quali, a certe condizioni d'impiego (dose, durata, via di somministrazione, interazioni, ecc.), lo stesso si sia dimostrato efficace.

#### Ogni singola nota risulta così strutturata:

- principi attivi e parte concisa (Executive Summary);
  - motivazioni e criteri applicativi;
  - elenco delle specialità medicinali in commercio (al 15 ottobre 2004) per ogni principio attivo.
- Le specialità medicinali sono raggruppate

- per categorie (unità posologiche e dosaggio).
- I farmaci genericabili sono indicati con una lettera **G** alla fine della descrizione della specialità. Nel caso si tratti di un generico puro segue anche il nome della ditta produttrice;
  - Si riporta la bibliografia utilizzata dalla CUF/CTS per la revisione delle note.

## NOTA 39

### Ormone della crescita

- somatotropina

39

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

#### ETÀ EVOLUTIVA

- bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio:

- I. a) statura  $< -3DS$  oppure statura  $< -2DS$  e velocità di crescita/anno  $< -1DS$  rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità;

*oppure*

- b) velocità di crescita/anno  $< -2DS$  o  $< -1,5 DS$  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*

- 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 b);

- II. a) risposta di GH  $< 10 \mu\text{g/L}$  ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti;

*oppure*

- b) risposta di GH  $< 20 \mu\text{g/L}$  nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina;

*oppure*

- c) secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne  $< 3 \mu\text{g/L}$  in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF1  $< -2 DS$ ;

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi.

#### ETÀ ADULTA

- Soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica  $< 3 \mu\text{g/L}$  o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per:
  - a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
  - b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.

## Motivazioni e criteri applicativi

### Età evolutiva

Il trattamento con l'ormone della crescita va effettuato in neonati con ipopituitarismo e nei bambini con bassa statura e/o bassa velocità di crescita staturale che presentano una delle caratteristiche (clinico-auxologiche o di diagnostica di immagini) di cui al punto I e nei quali, contemporaneamente, sia dimostrato il deficit di GH in base ad una delle modalità di cui al punto II.

Il trattamento con GH biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in età adulta nei pazienti in cui sia stato confermato un deficit permanente di GH, secondo i criteri applicabili in età adulta.

Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate.

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere ef-

fettuata solo se valutata e autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte.

Le Autorità Sanitarie preposte alle attività di controllo invieranno i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanità che si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale. Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento, nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui è indicata la terapia con GH è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Soggetti adulti con deficit di GH

presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari.

In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta < 3 µg/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH < 9 µg/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

### SOMATROPINA

■ GENOTROPIN MINI 7TBF 0,2 mg(0,6UI); ■ GENOTROPIN MINI 7TBF 0,4 mg(1,2UI); ■ HUMATROPE FL 1,33 mg(4UI)+F 2 ml; ■ SAIZEN 1FL 1,33 mg(4UI)+1F 1 ml; ■ SAIZEN 3FL 1,33 mg(4UI)+3F 1 ml; ■ GENOTROPIN MINI 7TBF 0,6 mg(1,8UI); ■ GENOTROPIN MINI 7TBF 0,8 mg(2,4UI); ■ GENOTROPIN MINI 7TBF 1 mg(3UI)+; ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 1,2 mg(3,6UI); ■ GENOTROPIN KABIV 1TBF 1,3 mg(4UI); ■ NORDITROPIN FL 1,33 mg(4UI)+FL; ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 1,4 mg(4,2UI); ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 1,6 mg(4,8UI); ■ NORDITROPIN SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml; ■ HUMATROPE FL5,33 mg(16UI)+F 8 ml; ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 1,8 mg(5,4UI); ■ HUMATROPE 1CART 6 mg(18UI)+SIR; ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 2 mg(6UI); ■ SAIZEN 1FL 8 mg+1CART+CLICKEASY; ■ NORDITROPIN PENSET 4 mg(12UI)+F; ■ NORDITROPIN FL 4 mg(12UI)+FL; ■ ZOMACTON SC 1F 4 mg+F 3,5; ■ GENOTROPIN KABIP 1TBF 5,3 mg(16UI); ■ NORDITROPIN PENSET 8 mg(24UI)+F

### Bibliografia di riferimento

- American Association of Clinical Endocrinologist AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 1998;4:165-73.
- Buckaway CK et al. The IGF-I generation test revisited: A marker of the GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5176-83.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
- Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;127:857-67.
- Hoffman DM et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;344:482-3.
- Lissett CA et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999;51:551-7.
- Pena-Almazan S et al. Growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:5691-4.
- Saggese G et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998;50:320-40.
- Takahashi et al. Short stature caused by mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996;334:432-6.
- Zadik Z et al. The definition of a spontaneous Growth Hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:801-5.