

Ai Direttori Generali

Ai Direttori Farmacie Ospedaliere
delle Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate

Ai Direttori Assistenza Farmaceutica Territoriale
delle Aziende ULSS

Agli Ordini Provinciali dei Medici
Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti

Al Coordinamento Regionale Malattie Rare

e p.c.

Al Direttore Programmazione sanitaria
Regione del Veneto

Al Direttore Generale

Azienda Zero

Si informano le SS.LL. che, con Determina AIFA n. DG/104/2023 del 21.03.2023, pubblicata nella GU n.74 del 28.03.2023, è stata aggiornata la Nota AIFA 39 di cui alla determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021 con l'inserimento del principio attivo Somatrogon. Nella stessa Gazzetta Ufficiale è stata, infatti, pubblicata la Determina AIFA n. 183/2023 del 13.03.2023 di riclassificazione del medicinale per uso umano Ngenla (somatrogon). La Nota 39 richiama al rispetto di quanto riportato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) delle diverse specialità medicinali, laddove questo preveda indicazioni e/o raccomandazioni più restrittive rispetto a quelle riportate nella Nota stessa.

Con Determina AIFA n. DG/105/2023 del 21 marzo 2023, pubblicata nella GU n.73 del 27.03.2023, è stata aggiornata la Nota AIFA 85 di cui alla determina del 22 settembre 2009 con la contestuale istituzione del Piano terapeutico (PT) AIFA per i farmaci donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina, per il trattamento della malattia di Alzheimer. Il Piano Terapeutico, Allegato 2 alla Determina, dovrà essere compilato, ai fini della rimborsabilità SSN, a cura dei Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome. Per i pazienti alla prima prescrizione il piano terapeutico viene adottato 30 giorni dopo la data di pubblicazione del presente provvedimento nella Gazzetta Ufficiale. Per i pazienti già in trattamento il piano dovrà essere redatto all'atto della prima visita specialistica utile.

Si invitano le SS.LL. in indirizzo ad informare tutti i soggetti interessati.

Distinti saluti.

La segreteria
Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici

Referente: dott.ssa Olivia Basadonna

tel. 041.2791408 - email: olivia.basadonna@regione.veneto.it

REGIONE del VENETO

Area Sanità e Sociale
Segreteria Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici
Rio Novo, Dorsoduro 3493 - 30123 Venezia
Tel. 041.2793412 - 3415 - 3421 - 3406 fax 041-279 3468
e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it
PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it

Determina:

Art. 1.

*Annullamento d'ufficio della determina
AIFA n. 83/2021 del 26 gennaio 2021*

È annullata d'ufficio, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 21-*nonies* della legge 7 agosto 1990, n. 241 e successive modificazioni ed integrazioni, la determina AIFA n. 83/2021 del 26 gennaio 2021 di «Autorizzazione all'immissione in commercio e classificazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189» del medicinale ARIPIPRAZOLO HEC PHARM, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 32 dell'8 febbraio 2021.

Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determina sarà pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Roma, 13 marzo 2023

Il dirigente: TROTTA

23A01827

DETERMINA 13 marzo 2023.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Ngenla», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 183/2023).

IL DIRIGENTE

DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale

dell'Agenzia (comunicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

Vista la determina del direttore generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al dott. Trotta Francesco l'incarico di dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la determina del direttore generale n. 1568 del 21 dicembre 2021 con cui è stata conferita al dott. Trotta Francesco la delega, ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera e), del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, per la firma delle determinazioni di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la determina del sostituto del direttore generale n. 47 del 9 febbraio 2023 con cui è stata confermata al dott. Trotta Francesco la delega per la firma delle determinazioni di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping»;

Visto il regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico;

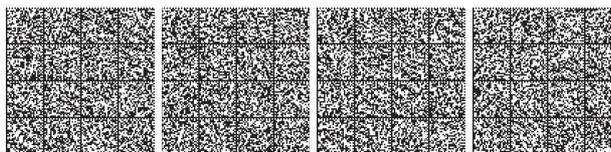
Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Visto il decreto del Ministero della salute del 2 agosto 2019 recante «Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 185 del 24 luglio 2020;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di



tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto l'art. 17 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Vista la determina AIFA del 3 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326 (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determina AIFA del 27 settembre 2006, recante «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 227 del 29 settembre 2006;

Vista la determina AIFA n. 59/2022 del 3 maggio 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 111 del 13 maggio 2022, recante «Classificazione ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano a base di somatrogon «Ngenla»»;

Vista la domanda presentata in data 17 febbraio 2022 con la quale la società Pfizer Europe MA EEIG ha chiesto la riclassificazione, ai fini della rimborsabilità, del medicinale «Ngenla» (somatrogon);

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 2-4 maggio 2022;

Visto il parere reso dal Comitato prezzi e rimborso nella seduta del 12 e 19-21 dicembre 2022;

Vista la delibera n. 6 del 22 febbraio 2023 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione dei medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Il medicinale NGENLA (somatrogon) nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue.

Indicazioni terapeutiche oggetto della negoziazione: «Ngenla» è indicato per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai tre anni di età con disturbi della crescita dovuti a una secrezione insufficiente dell'ormone somatotropo.

Confezione: «24 mg/1,2 ml - Soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) in penna preriempita 1,2 ml (20 mg/ml)» 1 penna preriempita - A.I.C. n. 049913015/E (in base 10).

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 261,03.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 430,80.

Nota AIFA: 39.

Confezione: «60 mg/1,2 ml - Soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) in penna preriempita 1,2 ml (50 mg/ml)» 1 penna preriempita - A.I.C. n. 049913027/E (in base 10).

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 652,59.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 1.077,03.

Nota AIFA: 39.

Sconto obbligatorio sul prezzo *ex factory*, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.

La società, fatte salve le disposizioni in materia di smaltimento scorte, nel rispetto dell'art. 13 del decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, nella legge 25 giugno 2019, n. 60, si impegna a mantenere una fornitura costante adeguata al fabbisogno del Servizio sanitario nazionale.

Validità del contratto: ventiquattro mesi.

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico, nonché a quanto previsto dall'allegato 2 e successive modifiche alla determina AIFA del 29 ottobre 2004 (PHT-Prontuario della distribuzione diretta), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 259 del 4 novembre 2004, Supplemento ordinario n. 162.

Art. 3.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Ngenla» (somatrogon) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ricetta accompagnata da prescrizione del centro ipostatuzionalismo (RRL).

Art. 4.

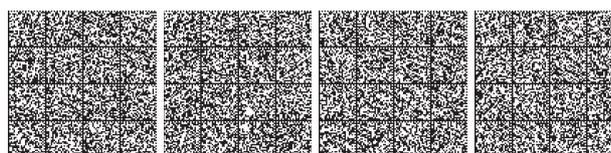
Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 13 marzo 2023

Il dirigente: TROTTA

23A01963



DETERMINA 21 marzo 2023.

Aggiornamento della Nota AIFA 39 di cui alla determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021. (Determina n. DG/104/2023).

IL SOSTITUTO DEL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale 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 il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF»), pubblicata nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, Serie generale, n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. 390/2021 del 6 aprile 2021 di «Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 87 del 12 aprile 2021;

Vista la determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021 di «Rettifica dell'allegato alla determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 100 del 27 aprile 2021;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 6-8 giugno 2022, con cui si è ritenuto di aggiornare il testo della Nota AIFA 39 con l'inserimento del principio attivo somatogon;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 39;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota 39

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 39, annesso alla determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 100 del 27 aprile 2021.

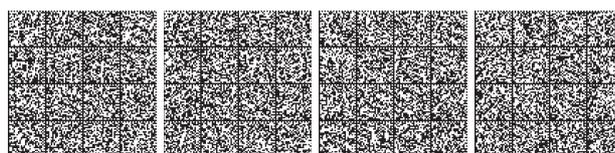
Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 21 marzo 2023

Il sostituto del direttore generale: MARRA



ALLEGATO

NOTA AIFA 39

ORMONE DELLA CRESCITA E ANALOGHI (SOMATROPINA, SOMATROGON)

La prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio sanitario nazionale (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 condizioni sotto indicate in base all'età del soggetto in trattamento.

Si sottolinea a tal proposito che la suddivisione in fasce d'età sotto riportata fa riferimento all'età del soggetto al momento della prescrizione e non al momento della prima diagnosi.

NB. Si richiama al rispetto di quanto riportato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) delle diverse specialità medicinali, laddove questo preveda indicazioni e/o raccomandazioni più restrittive rispetto a quelle riportate nella presente Nota.

Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)

Se durante una crisi ipoglicemica l'ormone della crescita (GH) sierico <5 ng/mL e se è presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RMN (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita

Se la RMN ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 SDS di lunghezza) valutato per almeno 6 mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

Età evolutiva

Nelle seguenti condizioni:

1) Bassa statura da deficit di GH (GHD), definita dai seguenti parametri:

I. Parametri clinico - auxologici:

a) statura ≤ -3 DS;

oppure

b) statura ≤ -2 DS e velocità di crescita/anno $\leq -1,0$ DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno per l'età nei bambini di età superiore a due anni;

oppure

c) statura $\leq -1,5$ DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi;

oppure

d) velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita;

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

associati a:

II. Parametri di laboratorio:

Risposta di GH <8 μ g/L a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti.

Uno dei due test può essere GHRH+arginina ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH <20 μ g/L.

Nota: nei pazienti con diagnosi di deficit di GH effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era picco di GH <10 ng/mL) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.

2) Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;

3) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;

4) Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, dimostrata geneticamente, con normale funzionalità respiratoria e non affetti da: obesità severa (definita con BMI $>95^{\circ}$ centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante poligrafia o polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva;

5) Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente;

6) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-*Small for Gestational Age*), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri:

Peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2 DS ($<3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino;

e/o

Lunghezza alla nascita ≤ -2 DS secondo le tavole di Bertino; associate a:

Età ≥ 4 anni, al momento della proposta di terapia con ormone della crescita e analoghi;

Statura $\leq -2,5$ DS e velocità di crescita $<50^{\circ}$ centile;

7) Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura $\leq -2,5$ DS.

Età di transizione

Si definisce «età di transizione» quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Durante tale età:

a) la terapia con ormone della crescita e analoghi può essere proseguita senza successive rivalutazioni nei soggetti con:

1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;

2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti.

b) tutti gli altri soggetti con GHD devono essere rivalutati (*re-testing*) dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH e la terapia può essere proseguita se:

1) deficit di GH confermato con GH <6 μ g/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

2) deficit di GH confermato con GH <19 μ g/L dopo GHRH+arginina.

c) nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi la terapia può essere proseguita se presentano:

panipopituitarismo congenito o acquisito organico;

oppure

tre deficit ante-ipofisari associati;

oppure

se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH si ottiene una risposta di GH <6 ng/ml dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT). Se controindicato l'ITT, effettuare una valutazione del BMI ed eseguire un test di stimolo combinato con GHRH + arginina e riprendere la terapia con GH se:

BMI <25 : picco di GH $<11,5$ ng/ml

BMI 25-30: picco di GH <8 ng/ml

BMI >30 : picco di GH $<4,1$ ng/ml

Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con rGH nelle seguenti patologie:

Sindrome di Turner;

Insufficienza renale cronica;

Soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA);

Soggetti con alterata funzione del gene SHOX;

Soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente

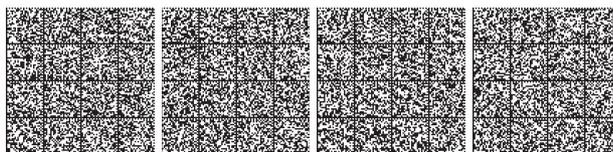
Età adulta

La terapia con rGH in età adulta è indicata nei casi di:

1) Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);

2) Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan;

3) Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.



I test diagnostici da utilizzare e i livelli di GH che indicano un deficit dipendono dal BMI e dall'età, per cui:

in pazienti obesi (BMI >30 kg/m²): utilizzare GHRH+arginina; GH deficit se il picco di GH <4 µg/L;

in pazienti con BMI <29,9 kg/m² e con età >25 anni: GH deficit se con il test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) GH <3 µg/L oppure con il test GHRH+arginina GH <9 µg/L.

NB. Somatrogen è indicato per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.

Somatrogen non è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con scarso accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non abbiano ricevuto anche una diagnosi di GHD.

DESCRIZIONE COMPLETA DELLA NOTA: RAZIONALE

Commissioni regionali

In ogni regione sono costituite le Commissioni regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica relativa alla terapia con ormone della crescita e analoghi a livello regionale.

Le Commissioni svolgono attività valutativa, quale, ad esempio, individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione o monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento, e autorizzativa nei casi di richieste specifiche sottoposte dai centri clinici. Le Commissioni, previa valutazione di tutta la documentazione necessaria, possono autorizzare esclusivamente la rimborsabilità della terapia con ormone della crescita e analoghi nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota. A tal proposito, si consiglia di prendere visione dei documenti su tale tema elaborati congiuntamente dalle società scientifiche, dall'AIFA e dall'Istituto superiore di sanità.

Si ribadisce che l'uso di un farmaco a base di ormone della crescita e analoghi per una patologia non compresa nelle indicazioni autorizzate è da ritenersi *off-label* ed è, pertanto, soggetto alla normativa vigente.

Età evolutiva

In soggetti di età inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di età maggiore purché impuberi (G1, B1, PH1 di Tanner) con statura < -3 DS oppure statura < -2,5 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e che pur non presentando una chiara riduzione dei livelli di GH ricadono in una condizione clinicamente riconducibile al deficit di GH, la terapia può essere rimborsata solo se autorizzata dalla Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita e analoghi.

Il dosaggio delle formulazioni a base di somatropina non dovrà superare 50µg/kg/die (raccomandazione EMA).

Nei soggetti in trattamento con Somatrogen si consiglia di monitorare i livelli di IGF-I ogni 3 mesi. Nei soggetti con deficit isolato di GH, senza anomalie neuro-radiologiche e in assenza di mutazioni genetiche, è consigliabile effettuare il *re-testing* durante il periodo puberale, prima del raggiungimento della statura definitiva.

Nella sindrome di Turner, nei pazienti con IRC, e nei bambini SGA, SHOXD e sindrome di Noonan, la terapia deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale.

Età di transizione

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) già accertati, la presenza del deficit di GH è fortemente probabile e pertanto i test di stimolo potrebbero essere opzionali.

Età adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un quadro clinico sindromico che comprende un peggioramento della qualità di vita misurato con test psicometrici validati, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme a un peggioramento del metabolismo lipidico, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che precocemente possono portare a morte questi pazienti.

Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai casi nei quali vi sia un severo deficit di GH all'interno di un appropriato contesto clinico e dimostrato secondo i parametri sopra riportati.

Il test GHRH+arginina e il test ITT sono considerati parimenti test di prima scelta sulla base di estesi studi consegnati alla letteratura e riconosciuti a livello di *Consensus Conference* Internazionali. È raccomandato che questi test siano usati con riferimento a limiti di normalità specifici per ognuno dei test (vedi sopra).

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente almeno 3 o più deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) già accertati, la presenza del deficit di GH è fortemente probabile e pertanto i test di stimolo potrebbero essere opzionali.

Il rigoroso rispetto di tali criteri clinici ed ormonali esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Sorveglianza

L'Istituto superiore di sanità (ISS) è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato dell'ormone della crescita (Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita-RNAOC), incluso nel decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017-allegato B (*G.U.* 12 maggio 2017). L'attività del registro nazionale si svolge in stretta collaborazione con le Commissioni regionali, nominate dalle singole regioni, che indicano i centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e analoghi e supervisionano l'attività dei centri stessi. La registrazione delle prescrizioni nel registro dell'ISS, o in registri regionali (compreso quello delle malattie rare), che devono comunque prevedere la raccolta delle informazioni richieste dalla Nota 39 e l'integrazione nel database nazionale del RNAOC, è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto superiore di sanità provvederà a redigere un rapporto e a inviarlo all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e alla conferenza degli assessori alla sanità delle regioni e province autonome.

Attività sportiva

Per chiunque pratici attività sportiva organizzata sotto l'egida della Federazione internazionale competente e/o del CONI e/o del Comitato italiano paralimpico (CIP), anche se il trattamento che effettua è contemplato dalla Nota 39, è comunque necessario ottenere l'esenzione ai fini terapeutici nel rispetto della normativa *antidoping*.

Bibliografia

Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May; 83(5):1615-8.

Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, Lombardi G. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4414-22.

Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15: 252-58.

Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May; 87(5):2067-79.

Bertino et al. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies *J. Pediatr Gastroenterol Nutrition.* 2010; 51: 353-61.



Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 54-63.

Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb; 152(2):165-70.

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: 3990-93.

Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *End Pract* 2009; 15: 1.

Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol.* 2005 Aug;153(2):257-64.

Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):701-8.

Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone. *Ped Research.* 2005;57: 216-22.

Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2004;363:1977-87.

Deal CL, Tony M, Hbybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. Review.

Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Review. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Feb;18(1):1-16. Epub 2007 Sep 4.

Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, and Murado MH on behalf of the Drug and Therapeutics and Ethics Committees of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and IGF-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary IGF-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361-397.

Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Frangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol.* 2016, 175: 41-47.

Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 157: 695, 2007.

Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhasse J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlacker B, Lisewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015 Apr 14;112(8):1392-7. doi: 10.1038/bjc.2015.75. Epub 2015 Mar 5.

Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, Ibba A, Maghnie M. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocr Dev.* 2018; 33:46-56. doi: 10.1159/000487525. Epub 2018 Jun 8.

Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamuspituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 496-509.

Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology,* 2005; 152:589-96.

Marostica E, Grugni G, De Nicolao G, Marazzi N, Crinò A, Cappa M, Sartorio A. The GHRH + arginine stimulated pituitary GH secretion in children and adults with Prader-Willi syndrome shows age- and BMI-dependent and genotype-related differences. *Growth Horm IGF Res.* 2013 Dec;23(6):261-6. doi:10.1016/j.ghir.2013.09.004.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:1587, 2011.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609. doi: 10.1210/jc.2011-0179.

Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End.* 2005; 152:835-43.

Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res.* 2002;12: 323-41.

Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtlar KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zellek K, Kratz CP. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res.* 2017 Jun 15;23(12):e83-e90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0631.

Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 18:89-110, 2008.

23A01960

DETERMINA 21 marzo 2023.

Attività di rimborso alle regioni per il ripiano dello sfondamento del tetto di spesa tramite *pay-back* del medicinale per uso umano «Aimovig». (Determina n. DG/107/2023).

IL SOSTITUTO DEL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, com-



previsto dall'art. 8, comma 2, del decreto legislativo 30 aprile 1992, n. 285, con gli aggiornamenti di cui al decreto del Ministro della giustizia in data 31 dicembre 2020.

Art. 4.

Autorizzazioni

1. Ai prefetti di Foggia e Campobasso è concessa la facoltà, in caso di appurata e reale necessità ed urgenza, di concedere ulteriori autorizzazioni in deroga al divieto di sbarco sulle Isole Tremiti.

Art. 5.

Vigilanza

1. I prefetti di Foggia e Campobasso sono incaricati della esecuzione e della sistematica e assidua sorveglianza sul rispetto dei divieti stabiliti con il presente decreto, per tutto il periodo considerato.

Roma, 9 marzo 2023

Il Ministro: SALVINI

Registrato alla Corte dei conti il 17 marzo 2023

Ufficio di controllo sugli atti del Ministero delle infrastrutture e della mobilità sostenibili e del Ministero della transizione ecologica, n. 834

23A01945

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 21 marzo 2023.

Aggiornamento della Nota AIFA 85 di cui alla determina del 22 settembre 2009 ed istituzione del Piano terapeutico (PT) AIFA per i farmaci in Nota AIFA 85. (Determina n. DG/105/2023).

IL SOSTITUTO DEL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;



Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale 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 il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF»), pubblicata nel Supplemento Ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004 - Serie generale - n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007 - Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA del 22 settembre 2009 di «Modifiche alla Nota AIFA 85, di cui alla determina del 6 marzo 2009», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 238 del 13 ottobre 2009;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 5-6 e 15 dicembre 2022, con cui si è ritenuto necessario aggiornare il testo della Nota AIFA 85 ed istituire il Piano terapeutico (PT) AIFA per i farmaci in Nota AIFA 85;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota 85

L'allegato 1 al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 85, annesso alla determina AIFA del 22 settembre 2009, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 238 del 13 ottobre 2009.

Art. 2.

*Istituzione Piano terapeutico AIFA
per i farmaci in Nota AIFA 85*

È istituito il piano terapeutico AIFA per i farmaci in Nota AIFA 85, di cui all'allegato 2 alla presente determina, che ne costituisce parte integrante e sostanziale.

Per i pazienti alla prima prescrizione il Piano terapeutico AIFA viene adottato trenta giorni dopo la data di pubblicazione del presente provvedimento nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Per i pazienti già in trattamento il Piano terapeutico AIFA dovrà essere redatto all'atto della prima visita specialistica utile.

Art. 3.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 21 marzo 2023

Il sostituto del direttore generale: MARRA

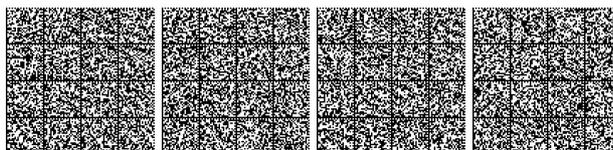


<p>Inibitori dell'acetilcolinesterasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • donepezil • galantamina • rivastigmina 	<p>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze (CDCD), individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata a:</p> <p>pazienti con malattia di Alzheimer</p>
<p>Antagonisti del recettore per il glutammato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • memantina 	<ul style="list-style-type: none"> • di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 (donepezil, rivastigmina, galantamina) • di grado moderato, con MMSE tra 10 e 20 (donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina) • di grado severo, con MMSE <10 (memantina) <p>Ai CDCD è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.</p> <p>Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve, moderato e severo (per le forme di grado severo prima dell'inizio del trattamento: limitatamente a memantina). La risposta clinica dovrà essere monitorata presso i CDCD ad intervalli regolari dall'inizio della terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico • a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i 3 mesi deve basarsi sul non peggioramento, sulla base del giudizio di efficacia nel contesto di una valutazione clinica complessiva • ogni 6 mesi* per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

* nei casi di stabilità clinica, il rinnovo del Piano Terapeutico potrà avvenire entro un massimo 12 mesi (o eventualmente prima su segnalazione del MMG).

BACKGROUND

La demenza, una delle principali cause di disabilità e di disagio sociale per il mondo occidentale, rappresenta una priorità assistenziale la cui rilevanza, soprattutto in termini di costi sociali, è destinata ad aumentare nei prossimi anni a causa del progressivo invecchiamento della popolazione associato anche all'aumento dell'aspettativa di vita.



In Italia il numero di persone con demenza è stimato in circa un milione, di cui circa il 60%-70% è affetto da malattia di Alzheimer (Bacigalupo et al 2018).

Gli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi (AChE) e la memantina sono gli unici farmaci approvati in Italia per il trattamento della DA. Attualmente, gli inibitori dell'AChE presenti in commercio sono donepezil, rivastigmina e galantamina, con indicazione registrata nella DA di grado lieve-moderato. La memantina è registrata per il trattamento della DA "da moderata a grave". La premessa su cui si è basata l'introduzione in commercio di questi farmaci era la dimostrazione di una loro efficacia nel ritardare il declino cognitivo e funzionale associato alla DA, a fronte di un buon profilo di tollerabilità.

EVIDENZE DISPONIBILI

Donepezil, rivastigmina e galantamina sono stati confrontati con il placebo in numerosi studi randomizzati controllati (RCT), mentre solo pochi RCT hanno confrontato le diverse molecole di inibitori dell'AChE tra loro (NICE, NG97, Published: 20 June 2018).

Revisioni sistematiche hanno sintetizzato i risultati degli RCT che hanno confrontato donepezil e placebo (Birks e Harvey, Cochrane Database of Systematic Reviews 2018). Rispetto al placebo il donepezil somministrato al dosaggio di 5 o 10 mg/die per periodi che vanno da 3 a 12 mesi produce un miglioramento cognitivo statisticamente significativo. Utilizzando il Mini Mental State Examination (MMSE, punteggio massimo 30 punti) la differenza osservata è di 1,05 punti a favore del donepezil, mentre utilizzando la sezione cognitiva della scala a 70 punti Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) si osserva un miglioramento di 2,67. Il quadro clinico globale valutato mediante la scala a 7 punti Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC plus) dicotomizzata (nessun cambiamento o peggioramento vs miglioramento) o attraverso la scala Clinician's Global Impression of Change (CGIC) migliora in una % maggiore di pazienti trattati con donepezil rispetto a placebo (OR: 1.92). Gli effetti avversi più frequenti associati all'uso del donepezil sono di tipo colinergico: diarrea e nausea. L'interruzione della terapia prima della fine del trial è significativamente maggiore tra i trattati con donepezil rispetto a quelli con placebo, e la probabilità di eventi avversi è maggiore con donepezil rispetto al placebo (OR 1.6).

Lo studio AD 2000, finanziato dal servizio sanitario britannico, merita una considerazione particolare in quanto ha il follow-up più lungo mai realizzato su pazienti affetti da AD in trattamento con inibitori dell'AChE (3 anni), ed è uno dei pochi RCT pubblicati ad avere considerato come outcome primario il rischio di istituzionalizzazione. Dei 565 pazienti affetti da AD di grado lieve-moderato, 282 sono stati assegnati a trattamento con donepezil e 283 a placebo; 292 pazienti sono stati seguiti per 60 settimane e 111 fino a 114 settimane. I risultati mostrano che il rischio di istituzionalizzazione dei pazienti sottoposti a trattamento con donepezil non differisce significativamente da quello dei pazienti del gruppo placebo (rischio relativo 0,97; IC 95% 0,72-1,30 p = 0,80). Anche combinando il rischio di istituzionalizzazione e di progressione della disabilità non sono state osservate differenze significative tra donepezil e placebo (rischio relativo 0,96; IC 95% 0,74-1,24 p = 0,70). Anche per gli altri outcome considerati dallo studio (sintomi comportamentali, psicopatologia dei caregiver, costi assistenziali, tempo non retribuito impiegato dai caregiver per l'assistenza al malato, eventi avversi o decessi, dosi diverse di donepezil) non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo. I pazienti in trattamento con



donepezil hanno mostrato nelle prime 12 settimane un miglioramento medio di 0,9 punti del MMSE e di 1 punto della scala funzionale Bristol Activities of Daily Living (BADLS). Successivamente, entrambi i gruppi (donepezil e placebo) hanno mostrato un ritmo analogo di peggioramento nel tempo. Durante lo studio, 167 pazienti hanno sospeso in cieco il trattamento con donepezil senza mostrare particolari problemi dopo l'interruzione. Gli autori dello studio hanno inoltre effettuato una valutazione economica mostrando che, nell'ambito del servizio sanitario britannico, la terapia con donepezil non produce sostanziali riduzioni dei costi assistenziali per i pazienti con DA. In sostanza lo studio ha confermato i risultati dei precedenti RCT sugli inibitori dell'AChE, dimostrando che l'uso di donepezil produce un miglioramento dei punteggi nelle scale cognitive e funzionali, ma ha messo in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e la costo-efficacia del farmaco. Una revisione sistematica Cochrane aggiornata al 2003 ha analizzato i risultati di 8 RCT (pubblicati e non) sulla rivastigmina. Rispetto al placebo, il farmaco somministrato a dosi di 6-12 mg/die produce, al termine di un follow-up di 26 settimane, un miglioramento cognitivo quantificabile in 2,1 punti alla ADAS-Cog e un miglioramento funzionale pari a 2,2 punti della Progressive Disability Scale (PDS) nell'attività della vita quotidiana. Nausea (ARI = 17%) e vomito (ARI = 14%) sono gli effetti avversi più comunemente associati alla terapia e causano il 9% in più di sospensioni del trattamento rispetto al placebo.

Per quanto riguarda la galantamina, una revisione sistematica che ha incluso 8 trial, di cui 6 pubblicati, mostra un miglioramento cognitivo (testato mediante la scala ADAS-Cog) e globale (scale CIBIC plus o CGIC) rispetto al placebo a dosi comprese tra 16 e 36 mg/die in soggetti con DA di grado lieve-moderato. L'effetto sulla sfera cognitiva sembra aumentare con la durata del trattamento, che tuttavia negli studi considerati non supera i 6 mesi. Fino al 20% dei pazienti trattati con galantamina presenta effetti avversi di tipo colinergico, che causano più frequentemente del placebo sospensioni della terapia (ARI = 14%).

Due metanalisi, pubblicate nel 2004 e nel 2005, hanno analizzato in maniera cumulativa i risultati di RCT di confronto tra i vari inibitori dell'AChE ed il placebo. Sostanzialmente, le conclusioni dei due lavori sono simili: nei pazienti con DA il trattamento con inibitori dell'AChE produce benefici statisticamente significativi sia utilizzando strumenti di valutazione globale (scala CIBIC plus o la scala GCI), sia quando si utilizzano scale cognitive (ad es. la ADAS-Cog). L'effetto terapeutico sul quadro clinico globale degli inibitori dell'AChE rispetto al placebo è del 9% (IC 95% 6-12), corrispondente a un number needed to treat (NNT) di 12 (IC 95% 9-16). Ciò significa che per ottenere un miglioramento clinico globale di qualsiasi entità in un nuovo paziente è necessario trattare 12 pazienti. L'analisi dei dati di sicurezza, cioè il calcolo del number needed to harm (NNH), porta a stime analoghe: ogni 12 pazienti trattati con inibitori dell'AChE (IC 95% 10-18) si avrà un nuovo paziente con effetti avversi. Per quanto concerne la sicurezza di questi farmaci considerati globalmente, la proporzione dei pazienti trattati che interrompe la terapia è maggiore che nel gruppo placebo (ARI = 8%), particolarmente a causa di effetti avversi (ARI = 7%). L'apparente "pareggio" tra benefici e rischi, in termini di NNT e NNH, va interpretato considerando l'importanza di un potenziale guadagno in termini di deterioramento clinico in un paziente affetto da DA a fronte della comparsa di effetti avversi che, pur potendo portare in molti casi a una sospensione del trattamento, sono reversibili e non gravi. L'entità del miglioramento clinico globale è tuttavia modesta, e la sua ricaduta su esiti assistenziali



rilevanti, quali il carico assistenziale per i caregiver o un ritardo nella istituzionalizzazione del paziente, resta ancora da chiarire.

Negli studi principali che dimostrano l'efficacia della memantina in soggetti con DA di entità moderata (Peskind et al., 2006; Backchine, 2007; Porsteinsson et al., 2008), le scale di valutazione coprono sia il dominio cognitivo che quello funzionale. Lo studio di Peskind et al. (2006) ha mostrato un vantaggio della memantina sul placebo sia per le scale cognitive che per quella funzionale. Analogamente, le indagini di Backchine (2007) hanno evidenziato una risposta significativa in ambito cognitivo e funzionale, mentre la valutazione di Posteinsson et al. (2008) ha offerto un vantaggio del farmaco che però non è risultato significativo. In tutte e tre le indagini condotte la sicurezza della memantina è apparsa soddisfacente.

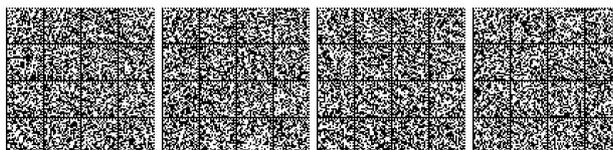
IMPLICAZIONI CLINICHE DEI RECENTI RISULTATI

Tra i pazienti affetti da DA la percentuale attesa di responder alla terapia con inibitori dell'AChE o con memantina, intesi come individui che mostrano un qualsiasi miglioramento accertabile mediante una scala clinica globale, è circa del 10%.

Si ricorda, a tal proposito, che la malattia di Alzheimer può essere suddivisa nei seguenti stadi di gravità: lieve (MMSE 21-26), moderato (MMSE 10-20), moderatamente severo (MMSE 10-14) e severo (MMSE <10). La Nota 85 autorizza la prescrizione degli inibitori dell'AChE (donepezil, rivastigmina e galantamina) per la DA lieve e moderata, e della memantina per la DA di grado moderato e severo. Poiché non vi è modo di individuare in anticipo i pazienti che risponderanno alla terapia, una possibile strategia prescrittiva – adottata dall'Agenzia Italiana del Farmaco e da altre istituzioni estere, come il britannico National Institute for Clinical Excellence (NICE) – consiste nel decidere la prosecuzione del trattamento sulla base della risposta clinica a 3 mesi: solo i pazienti che dopo 3 mesi di trattamento non peggiorano o mostrano un miglioramento sulla base di un giudizio clinico complessivo rispetto alla baseline saranno candidabili a continuare la terapia.

Pur senza togliere importanza alla scelta di strumenti idonei a monitorare lo stato cognitivo e funzionale, l'aspetto sostanziale da considerare quando si interpretano i risultati degli studi sugli inibitori dell'AChE e sulla memantina nella DA riguarda la rilevanza clinica delle differenze osservate. Tutti gli RCT pubblicati, eccetto pochi tra cui lo studio AD 2000, hanno considerato come outcome primario una variazione del punteggio di scale cliniche che consentono quantificazioni formali di deterioramento cognitivo, globale o funzionale. Questa scelta nasce dal fatto che, per ottenere l'approvazione di un farmaco come agente antidemenza, la Food and Drug Administration americana richiede la dimostrazione di una differenza significativa rispetto al placebo, utilizzando una delle suddette scale. Come già accennato in precedenza, non è tuttavia chiaro se ai miglioramenti rilevati mediante questi outcome surrogati corrisponda un beneficio anche su misure di esito più rilevanti per i pazienti con DA.

Sulla base di una revisione sistematica e metanalisi degli RCT disponibili in letteratura, la linea guida dell'EFNS-ENS/EAN raccomanda l'utilizzo in combinazione di inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina in pazienti con DA da moderata a severa (Schmidt et al, 2015); tuttavia la forza della raccomandazione è debole, per via della imprecisione della



stima dell'effetto. Il NICE raccomanda (raccomandazione 68, NG97, Published: 20 June 2018) in persone con diagnosi definita di AD che sono in trattamento con AChEI:

- a. considerare l'aggiunta di memantina in caso di malattia moderata;
- b. offrire memantina in aggiunta a un inibitore AChE nei casi di malattia severa.

I numerosi studi di safety post marketing su vaste popolazioni di pazienti hanno confermato un profilo beneficio/ rischio favorevole.

A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (es. bradicardia). E' stata segnalata la possibilità di un prolungamento dell'intervallo QTc e di torsioni di punta nell'ECG di pazienti con Malattia di Alzheimer trattati con inibitori delle colinesterasi, in particolare in associazione con l'utilizzo di altri farmaci con effetto sul QTc o che inducono bradicardia, in presenza di malattia cardiaca pre-esistente rilevante o di squilibri elettrolitici (vedi quanto riportato nelle relative schede tecniche ai paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8; Malone et al, 2020).

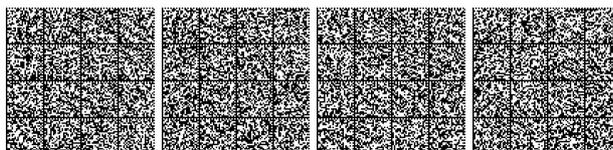
La valutazione critica delle prove di efficacia che hanno promosso gli inibitori dell'AChE e la memantina all'attuale ruolo nella terapia della DA insieme con le più recenti revisioni sistematiche e studi clinici portano a dover tenere conto che:

- rispetto al placebo, nei pazienti affetti da DA, la terapia disponibile produce benefici cognitivi e funzionali di modesta entità;
- questi benefici hanno ricadute lievi su esiti clinicamente e socialmente più rilevanti, come il rischio di istituzionalizzazione, la progressione della disabilità e il carico assistenziale per i caregiver;
- la percezione di efficacia che ha portato alla registrazione e alla rimborsabilità di queste molecole è nata dalle conclusioni positive di singoli RCT i cui risultati potrebbero essere stati distorti a favore degli inibitori dell'AChE in conseguenza di discutibili scelte metodologiche riguardanti il disegno dello studio e l'analisi dei dati. Il principale limite alla completezza e applicabilità delle evidenze provenienti da RCT è la mancanza di dati a lungo termine, poiché solo pochi RCT presentano una durata superiore a 6 mesi.
- L'analisi della sicurezza consiglia di monitorare l'occorrenza di allungamento del QTc come predittore di possibile complicanza e indicatore di rischio di sviluppo di torsione di punta.

PARTICOLARI AVVERTENZE

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari:

- a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
- a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; solo i pazienti che dopo 3 mesi di trattamento non peggiorano o



mostrano un miglioramento sulla base di un giudizio clinico complessivo rispetto alla baseline saranno candidabili a continuare la terapia;

- l'andamento clinico nei primi mesi di terapia è fortemente indicativo dell'andamento a più lungo termine;
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità. Nei casi di stabilità clinica, il rinnovo del Piano Terapeutico potrà avvenire entro un massimo 12 mesi (o eventualmente prima su segnalazione del MMG).

In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Le modalità dell'interruzione sono a giudizio clinico del CDCD. Se il paziente progredisce a una forma severa (punteggio MMSE uguale o inferiore a 10) occorre valutare attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento, sulla base della valutazione del profilo beneficio/ rischio su base individuale (O'Brien; 2017, British Association for Psychopharmacology; NICE, NG97, Published: 20 June 2018).

Si consiglia monitoraggio periodico con ECG per valutazione del QTc in particolare per i pazienti con: disturbi del ritmo cardiaco, malattia cardiaca pre-esistente rilevante e/o in politerapia con farmaci che possono influenzare il QTc o che inducono bradicardia o in presenza di squilibri elettrolitici.

I Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze dovranno garantire:

- la capacità di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacità di mantenere un contatto ed una interazione costante con il Medico di Medicina Generale in modo da assicurare la continuità dell'assistenza sanitaria al paziente.

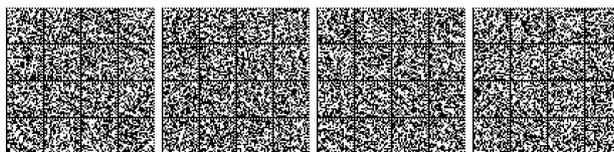
Per la diagnosi di demenza di Alzheimer probabile si suggeriscono i criteri NIA-AA, 2011 (Mc Khann 2011).

Bibliografia

1. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto Aricept (donepezil)
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Ebixa (memantina)
3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Exelon (rivastigmine)
4. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Reminyl (galantamina)
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Alzheimer e inibitori delle colinesterasi: c'è qualcosa di nuovo? Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2006; 13: 19-25.
6. Birks JS e Havrey RJ: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008.
7. Courtney C, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004; 363: 2105-15.



8. Drugs for Alzheimer's disease. Therapeutic Letter 2005; www.ti.ubc.ca/PDF/56.pdf
9. Ferri CP, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2006; 366: 2112-7.
10. Holmes C, et al. AD2000: design and conclusions. *Lancet* 2004; 364: 1213.
11. Kaduszkiewicz H, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321-7.
12. Lanctot KL, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-64.
13. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal n. 19. www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER_full_guidance.pdf
14. Sano M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
15. Whitehead A, et al. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 624-33.
16. Peskind, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 704-15.
17. Backhine S, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2007; 11: 471-9.
18. Porsteinsson, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 83-9.
19. Schmidt R et al., EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015 Jun;22(6):889-98.
20. O'Brien JT et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2017 Feb;31(2):147-168.
21. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG97/chapter/Recommendations#pharmacological-management-of-alzheimers-disease>
22. McKhann GM et al The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.



Programma terapeutico:

Se il paziente progredisce a una forma severa (punteggio MMSE <10) occorre valutare attentamente l'opportunità di proseguire il trattamento, sulla base della valutazione del profilo beneficio/ rischio su base individuale.

Farmaco	Prima prescrizione	Prosecuzione terapia:	
	Posologia	con modifiche	senza modifiche
DONEPEZIL			
RIVASTIGMINA			
GALANTAMINA			
MEMANTINA			

Si consiglia monitoraggio periodico con ECG per valutazione del QTc in particolare per i pazienti con: disturbi del ritmo cardiaco, malattia cardiaca clinicamente rilevante e/o in politerapia con farmaci che possono influenzare il QTc o che inducono bradicardia o in presenza di squilibri elettrolitici.

Data di scadenza del PT: _____

La validità del Piano terapeutico è al massimo di 12 mesi

Data _____

Timbro e firma del medico prescrittore

