

ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
Per la qualità clinica in endocrinologia

Presidente: Roberto Valcavi

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

AME Flash Novembre 2004

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

Nella Gazzetta Ufficiale del 4 Novembre 2004 sono state pubblicate le nuove note AIFA, terza revisione delle **NOTE CUF** che sono entrate in vigore il 19 novembre 2004.

Le novità che interessano l'endocrinologo sono le seguenti:

Nota 13

Viene introdotto il criterio della adozione delle carte di rischio cardiovascolare italiane ai fini della rimborsabilità dei farmaci, con l'obiettivo di individuare il rischio cardiovascolare assoluto in ogni singolo paziente e di istituire una adeguata strategia preventiva che colleghi stili di vita e terapie farmacologiche.

Rispetto la precedente versione è stata ampliata la rimborsabilità anche ai pazienti affetti da diabete mellito, da arteriopatia e con pregresso ictus.

- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:

- in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni \geq 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità] (**prevenzione primaria**);
- in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (**prevenzione secondaria**);

atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina;

Rientrano in questa nota anche gli **omega-3-trigliceridi** per il trattamento della ipertrigliceridemia non corretta dalla sola dieta e da altre misure non farmacologiche in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria). Inoltre limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg), la prescrizione e la rimborsabilità sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, allo scopo di una più adeguata valutazione della tollerabilità e del profilo di beneficio-rischio. Tali centri saranno a breve individuati puntualmente dalla Regione; in questa prima fase di applicazione delle note sono autorizzate tutte le cardiologie delle Aziende sanitarie regionali, IRCCS e PUGD.

A seguito, però, di osservazioni pervenute all'AIFA dopo la pubblicazione delle Note, la Commissione Tecnico Scientifica le ha riesaminate modificando il testo di alcune di esse che sembravano causare difetti di interpretazione ed incongruenze.

Nota 13: è stato eliminato il limite dell'ipertrigliceridemia per la prevenzione secondaria in pazienti con pregresso infarto del miocardio. Inoltre, è stato specificato che l'uso delle carte del rischio dell'ISS (Progetto Cuore) saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare- Epidemiologia), promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in collaborazione con il Ministero della Salute e le Regioni per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria;

Nota 39

Vengono introdotte le seguenti modifiche:

età evolutiva:

- ✓ vengono introdotti parametri clinici-auxologici dettagliati sia riguardo la statura che la velocità di crescita
- ✓ viene introdotta la diagnostica di immagini: malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie dimostrate a livello neuroradiologico
- ✓ devono essere eseguiti due test di stimolo anche se si utilizza un test massimale (GHRH+arginina)
- ✓ 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 confermato il deficit permanente di GH secondo i criteri applicabili in età adulta
- ✓ 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.

età adulta:

- ✓ il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta $< 3 \mu\text{g/L}$ 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 $< 9 \mu\text{g/L}$. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Nota 40

relativa agli analoghi della somatostatina (lanreotide , octreotide)

Rispetto alla precedente versione la nota 40 è stata così modificata :

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:

- acromegalia;
- sindrome associata a tumori neuroendocrini;
- tumori neuroendocrini “non funzionanti” che esprimono recettori per la somatostatina

Per avere la rimborsabilità (prescrizione a carico del SSN), emerge il ruolo fondamentale della scintigrafia con octreotide (Octreoscan) nella diagnosi dei tumori neuroendocrini (NET) non funzionanti che esprimono i recettori per la somatostatina.

Motivazioni e criteri applicativi

La somatostatina e i suoi analoghi, octreotide e lanreotide, inibiscono la secrezione del “*growth-hormone*” (GH) nel 90% dei pazienti affetti da acromegalia, nei quali persista un innalzamento del GH dopo terapia chirurgica o radioterapia o in cui non sussista un’indicazione chirurgica. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia. Non vi sono al momento dati da studi randomizzati che ne consiglino l'utilizzo in prima linea in alternativa ai trattamenti locoregionali (1,2).

Questi farmaci hanno azione inibente sulla produzione di molti peptidi prodotti da tumori neuroendocrini e risultano quindi efficaci nel controllo delle sindromi associate a questa patologia. Il controllo dei sintomi si può ottenere nel 70-90% dei pazienti con tumore carcinoide metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari (3,4).

L’indicazione al trattamento dei tumori “non funzionanti” è controversa e deve essere limitata a quei casi in cui è dimostrata la presenza di recettori per la somatostatina, in particolare con Octreoscan, che, pur con limiti di sensibilità, rappresenta l’unico test disponibile per rilevare la presenza “in vivo” di una sufficiente espressione di recettori per il farmaco in oggetto.

Bibliografia

1. Newman CB. Medical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;**28**:171-90.
2. Steward PM. Current therapy for acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 2000;**11**:128-32.
3. Lamberts S, et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;**334**:246-54.
4. Tomasetti P, et al. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998;**93**:1468-71.

Nota 74

Con la revisione vengono specificati i dosaggi da impiegare sia nell’uomo sia nella donna.

Trattamento dell’infertilità femminile: in donne di età non superiore ai 45 anni e/o con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml; ad un dosaggio massimo di 6.300 unità di FSH per singola prescrizione (singolo ciclo); ad un massimo complessivo di 12.600 UI/paziente.

Trattamento dell’infertilità maschile: ad un dosaggio massimo per singola prescrizione di 150 UI di FSH 3 volte la settimana per 4 mesi.

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:

- follitropina α da DNA ricombinante
- follitropina β da DNA ricombinante
- menotropina
- urofollitropina

Nota 75

Solo l'**alprostadil** è a carico dell'SSN. Il sildenafil è stato riclassificato in fascia C.

Nota 79

Le indicazioni sono ampliate anche alla **Profilassi primaria** di fratture osteoporotiche in donne in menopausa o uomini di età > 50 aa in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi.

ac. alendronico, ac. risedronico.

Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti:

ac. alendronico, ac. risedronico;

Viene introdotta una nuova nota inerente ad una nuova molecola (il PTH) che verrà introdotta tra breve.

Nota 79 bis

Ormoni paratiroidei: teriparatide

E' una nuova nota che prevede la prescrizione a carico del SSN di teriparatide (ormone paratiroideo) su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano limitata a pazienti che subiscono un'ulteriore frattura vertebrale o di femore non dovuta a traumi efficienti in corso di trattamento consolidato, da almeno 1 anno con alendronato, risedronato e raloxifene. I predetti centri saranno a breve individuati puntualmente dalla Regione e in questa prima fase di applicazione sono autorizzati tutte le reumatologie delle Aziende sanitarie regionali, degli IRCCS e del PUGD.

Franco Grimaldi
SOC Endocrinologia e malattie Metaboliche
Az. Osp. S. Maria della Misericordia

33100 Udine

Tel: 0432.552647

e-mail: grimaldi.franco@aoud.sanita.fvg.it