

ASL RM6 - UOC FARMACEUTICA TERRITORIALE – ARICCIA

Dott.ssa S. Dell’Orco – Dott.ssa M.L. Brunelli – Dott. G. Di Manno

Elaborazioni dati in DWH a cura di: Ing. T. Colizzi

1. INTRODUZIONE

La più recente definizione di **dolore neuropatico** (o neurogeno) formulata dall’International Association for the Study of Pain (IASP) è “dolore che nasce quale diretta conseguenza di lesione o malattia del sistema somatosensoriale” (Treede et al. 2008). Tale sindrome è stata progressivamente identificata a partire da denominatori comuni essenzialmente clinici, rappresentati sia dalla modalità di presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva), sia dalla durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata a persistenza per settimane, mesi o anni), sia dalla risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi e antinfiammatori non steroidei; significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici).

Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso, dunque l’approccio terapeutico alla sintomatologia algica è solo sintomatologico e non causale. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell’ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

La Duloxetina, il Gabapentin e Pregabalin sono i farmaci maggiormente usati per il trattamento del dolore neuropatico, ma sono spesso prescritti anche per una grande varietà di altre sindromi dolorose.

Al fine di limitarne l’uso alle condizioni in cui sia stata provata un’evidenza scientifica, oltre che per contenere la spesa farmaceutica, nel gennaio 2007 è stata introdotta **la nota 4 AIFA**, che specifica i criteri scientifici per l’utilizzo di questi farmaci nel dolore neuropatico, sulla base di linea guida che hanno come obiettivo quello di favorirne un impiego coerente con i principi di appropriatezza, tutelando così i pazienti dal rischio di un impiego improprio ed allargato in condizioni prive di diagnosi certa.

Occorre sottolineare in aggiunta che l’impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN, **per altre indicazioni terapeutiche** e ciò potrebbe generare potenziali errori nelle prescrizioni ed essere ulteriore motivo di inapproprietezze.

Per tali motivi, si richiama l’attenzione sul corretto utilizzo di questi farmaci nella terapia del dolore neuropatico, secondo le indicazioni della Nota AIFA 4.

2. LA NOTA AIFA 4

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci Gabapentin, Pregabalin e Duloxetina, è limitata ai pazienti con **dolore grave e persistente** dovuto alle seguenti **patologie documentate** dal quadro clinico e/o strumentale:

<ul style="list-style-type: none">✓ Nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da Herpes zoster✓ Neuropatia associata a malattia neoplastica✓ Dolore post-ictus o da lesione midollare✓ Polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l’impiego degli antidepressivi triciclici e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace	GABAPENTIN PREGABALIN
<ul style="list-style-type: none">✓ Neuropatia diabetica	GABAPENTIN PREGABALIN DULOXETINA

La duloxetina è autorizzata soltanto per il trattamento della neuropatia diabetica negli adulti, mentre gabapentin e pregabalin hanno indicazioni meno selettive (dolore neuropatico in generale).

L’efficacia degli antidepressivi triciclici per la cura delle mono, multi e poli- neuropatie dolorose, si è dimostrata lievemente superiore, per cui l’impiego del Gabapentin e del Pregabalin dovrebbe essere riservato a quei

pazienti con **controindicazioni agli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e alla carbamazepina o nei quali l'impiego di questi farmaci risulta inefficace**, anche in considerazione del fatto che per questi pazienti nella pratica clinica non ci sono alternative farmacologiche. L'impiego del gabapentin nel dolore post-ictus o da lesione midollare, secondo le linee guida del NICE sulla sclerosi multipla, è considerato una raccomandazione di Tipo A, insieme alla carbamazepina e agli antidepressivi triciclici, tenendo conto che, al pari degli altri principi attivi, le evidenze su gabapentin sono rappresentate da trial di bassa qualità o studi osservazionali, mentre per il pregabalin sono disponibili trial randomizzati controllati e metanalisi.

Al momento non sono disponibili evidenze o analogie fisiopatologiche che giustifichino la rimborsabilità dei farmaci in nota per le radicolopatie da compressione.

3. ALTRE INDICAZIONI AUTORIZZATE

L'impiego di questi farmaci **non è assoggettato a nota limitativa** per le seguenti indicazioni terapeutiche autorizzate la cui fascia di rimborsabilità è già fissata dalle specifiche determinazioni.

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI AUTORIZZATE	RIMBORSABILITA'
GABAPENTIN	Trattamento dell'epilessia	FASCIA A
PREGABALIN	Trattamento dell'epilessia	FASCIA A
	Disturbo d'ansia Generalizzata (GAD)	FASCIA C TOTALE CARICO DELL'ASSISTITO
DULOXETINA	Trattamento della depressione maggiore	FASCIA A
	Disturbo d'ansia Generalizzata (GAD)	FASCIA A

4. POSOLOGIA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

Gabapentin

La terapia può essere avviata attraverso il seguente schema di titolazione della dose:

- Giorno 1: 300 mg una volta/die
- Giorno 2: 300 mg due volte/die
- Giorno 3: 300 mg tre volte/die

In alternativa, la dose iniziale è 900 mg/die suddivisa in tre somministrazioni uguali. Successivamente, in base alla risposta e alla tollerabilità del singolo paziente la dose può essere ulteriormente aumentata di 300 mg/die alla volta ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 3600 mg/die. In alcuni pazienti può essere appropriata una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin. Il tempo minimo entro il quale raggiungere la dose di 1800 mg/die è una settimana, per la dose da 2400 mg/die è un totale di 2 settimane e per 3600 mg/die è un totale di 3 settimane.

Pregabalin

Il trattamento può essere iniziato alla dose di 150 mg al giorno suddivisa in due o tre somministrazioni. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente, la dose può essere aumentata a 300 mg al giorno dopo un intervallo da 3 a 7 giorni e, se necessario, può essere aumentata ad una dose massima di 600 mg al giorno dopo un ulteriore intervallo di 7 giorni.

Duloxetina

Il dosaggio di partenza e di mantenimento raccomandato nel trattamento della **neuropatia diabetica** è 60 mg al giorno. La concentrazione plasmatica di duloxetina mostra un'ampia variabilità interindividuale, pertanto, i pazienti che non rispondono sufficientemente a 60 mg possono trarre beneficio con un dosaggio più elevato. Dosaggi superiori a 60 mg, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno somministrata in dosi frazionate in parti uguali, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza.

La risposta al trattamento deve essere valutata dopo 2 mesi. Dopo questo periodo di tempo, nei pazienti con risposta iniziale inadeguata è improbabile una risposta tardiva. Il beneficio terapeutico deve essere rivalutato regolarmente (almeno ogni tre mesi)

5. PRINCIPALI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Di seguito, alcune possibili interazioni con altri medicinali che possono compromettere l'efficacia della terapia e aumentare il rischio di effetti indesiderati.

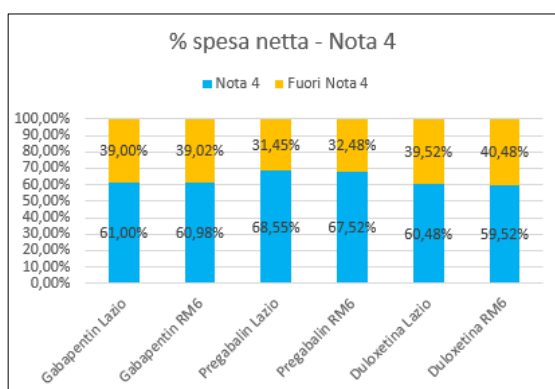
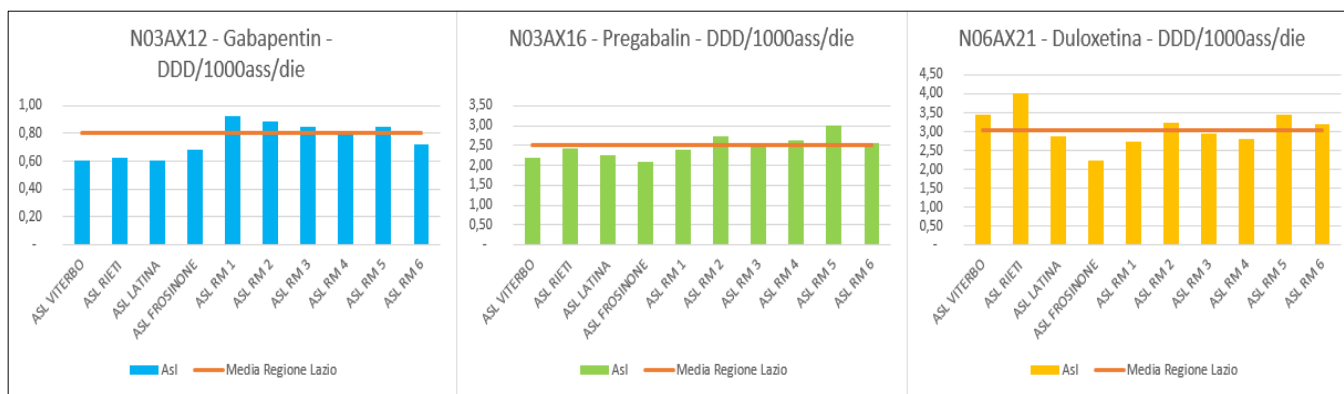
P.ATTIVO	FARMACO ASSOCIATO	EFFETTO
GABAPENTIN	Antiacidi a base di alluminio	↓biodisponibilità di Gabapentin del 20% se l'uso con antiacidi è ravvicinato ↓biodisponibilità di Gabapentin del 5% se avviene ad almeno 2h di distanza
	Morfina	Effetto additivo di depressione del SNC
	Farmaci e sostanze ad azione deprimente sul SNC	↑ rischio di depressione respiratoria grave in pazienti con compromissione della funzionalità respiratoria, patologie respiratorie o neurologiche, compromissione della funzionalità renale e pazienti anziani
PREGABALIN	Farmaci e sostanze con effetto sul SNC (Etanolo, Lorazepam, Ossicodone)	↑ degli effetti deprimenti sul SNC, effetto additivo sulla compromissione della funzione cognitiva e motoria
DULOXETINA	Inibitori delle MAO, Inibitori ricaptazione serotonina SSRI; Triciclici; Hipericum, Venlafaxina, Triptani, Tramadolo, Petidina e Triptofano	Rischio di comparsa della sindrome serotoninergica
	Inibitori del CYP1A2 (ad es. Fluvoxamina)	↓del metabolismo della duloxetina ↑ della concentrazione plasmatica
	Induttori del CYP1A2	i fumatori presentano concentrazioni plasmatiche di duloxetina quasi del 50 % più basse rispetto ai non fumatori
	Farmaci e sostanze con effetto sul SNC (benzodiazepine, morfonomimetici, antipsicotici, fenobarbitale, antistaminici sedativi)	Non sono stati valutati in maniera sistematica: si consiglia cautela
	Medicinali metabolizzati dal CYP2D6	↑biodisponibilità (3 volte) desipramina ↑biodisponibilità (71 %) tolterodina Si consiglia cautela per trattamenti associati a: risperidone, antidepressivi triciclici flecainide, propafenone e metoprololo
	Anticoagulanti ed agenti antiplastrinici	↑del rischio di sanguinamento In trattamenti associati a warfarin : ↑dei valori INR

6. APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEL FARMACO VERSATIS CEROTTI

Al fine di prevenire fenomeni di uso inappropriato dei **cerotti di lidocaina 5% (Versatis cerotti)** nel controllo del dolore neuropatico, si sottolinea che tale farmaco ha come unica indicazione riportata in scheda tecnica, il trattamento sintomatico del dolore neuropatico associato a pregressa infezione da Herpes Zoster (nevralgia post-erpetica, NPH) in adulti. Solo per tale indicazione è ammessa la rimborsabilità del farmaco in fascia A senza nota AIFA.

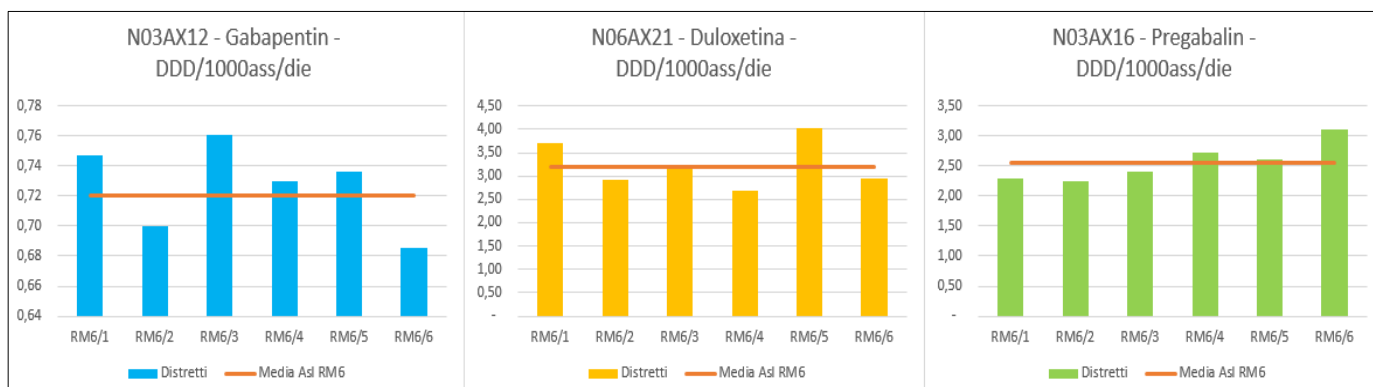
Per ogni altra indicazione non riportata in scheda tecnica, ai sensi della Legge 94/98 art. 3, comma 2 e del Codice Deontologico FNOMCEO 1998, art. 12, il farmaco è off-label. In ogni caso è esclusa la rimborsabilità del farmaco in fascia A, ai sensi dell'art. 3, comma 4 della richiamata Legge 94/98.

7. ANALISI DI SPESA



Nell'analisi della spesa per i farmaci della nota AIFA 4, si è tenuto conto di un parametro che consentisse la comparazione tra le Aziende Sanitarie di diversa dimensione e popolazione. La scelta dei DDD/1000ass/die, basata sull'intera spesa dei tre ATC (quindi sia in Nota 4 che senza Nota), ha prodotto i grafici sopra riportati con la discriminante del valor medio regionale. Si evince che la ASL RM6 risulta in linea con la media regionale per il Pregabalin, più bassa per il Gabapentin ma più alta per la Duloxetina. In generale le ASL della Città Metropolitana di Roma Capitale risultano spese sensibilmente maggiori rispetto alle altre province per due dei tre ATC.

Da notare invece che l'impatto sulla spesa netta delle prescrizioni non indicanti la Nota 4 è variabile tra il 30% e il 40% e la ASL RM6 risulta in linea con i valori regionali.



A livello distrettuale della ASL RM6, si evidenzia come il Gabapentin abbia un ampio uso (sopra la media aziendale) nei distretti 1, 3, 4 e 5, la Duloxetina nei distretti 1 e 5, mentre il Pregabalin risulta essere maggiormente prescritto nei distretti 4 e 6.

E' quindi da attenzionare questa situazione "a macchia di leopardo" con approfondimenti mirati a comprendere le singole realtà prescrittive.

A seguito della scadenza dei vincoli di copertura brevettuale delle specialità medicinali originator, per le indicazioni della Nota AIFA 4, li ove presenti in scheda tecnica del farmaco, il medico può prescrivere a carico del SSN, anche i rispettivi farmaci equivalenti autorizzati.

Si raccomanda di promuovere ed incrementare, sia per i pazienti naive che per quelli già in trattamento:

- la prescrizione del farmaco equivalente o a minor costo, che caratterizzato di pari efficacia e sicurezza e di un miglior rapporto costo/beneficio, garantisce al contempo un risparmio per il S.S.N. e per il cittadino;
- a parità di principio attivo e di dosaggio, le confezioni che per unità posologiche risultano più convenienti per il SSN.

Nella seguente tabella, si riportano i prezzi di riferimento pubblicati nella Lista di Trasparenza AIFA, aggiornata al 15.03.2021.

Principio attivo	ATC	Confezione di riferimento	Prezzo di riferimento
GABAPENTIN	N03AX12	50 UNITA' 100 MG - USO ORALE	6,00 €
		50 UNITA' 300 MG - USO ORALE	18,00 €
		30 UNITA' 400 MG - USO ORALE	12,00 €
PREGABALIN	N03AX16	14 UNITA' 25 MG - USO ORALE	1,97 €
		14 UNITA' 75 MG - USO ORALE	4,89 €
		56 UNITA' 75 MG - USO ORALE	19,56 €
		14 UNITA' 150 MG - USO ORALE	7,31 €
		56 UNITA' 150 MG - USO ORALE	29,19 €
		56 UNITA' 300 MG - USO ORALE	43,79 €
DULOXETINA	N06AX21	28 UNITA' 30 MG - USO ORALE	8,27 €
		28 UNITA' 60 MG - USO ORAL	16,51 €
		7 UNITA' 30 MG - USO ORALE	2,19 €