DETERMINA 27 settembre 2019.

Modifica della Nota AIFA 87, di cui alla determinazione AIFA del 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». (Determina n. DG/1433/2019).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

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;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, avente ad oggetto «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - del 17 giugno 2016, n. 140;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, rubricato «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, intitolata «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visti il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro, con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

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 il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che 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;

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, n. 259 e successive modificazioni;

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;

Considerato il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 3-5 aprile 2019;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritta nell'allegato 1 alla presente determina, che costituisce parte integrante del provvedimento, alla modifica dell'allegato 2 alla determina AIFA del 4 gennaio 2007 («Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci») relativamente alla Nota AIFA 87;

Determina:

Art. 1.

L'allegato 1, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente determina, sostituisce il testo della nota AIFA 87 di cui all'allegato 2 alla 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.

Art. 2.

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

Roma, 27 settembre 2019

Il direttore generale: LI BASSI

ALLEGATO

Nota 87

Farmaci per l'incontinenza urinaria da urgenza: Ossibutina Solifenacina Tolterodina	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: pazienti affetti da incontinenza urinaria da urgenza, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla): ossibutina* solifenacina* tolterodina* *relativamente alle sole confezioni negoziate in classe A/RR Nota 87

Background

L'incontinenza urinaria da urgenza è una condizione medica diffusa in tutto il mondo con un significativo impatto sulla qualità di vita di quanti ne soffrono.

Per incontinenza urinaria da urgenza si intende la perdita involontaria di urina secondaria a contrazioni detrusoriali non inibite; tale forma di incontinenza (vescica iperattiva) è quindi secondaria ad un disfunzione del detrusore che va incontro ad attivazione involontaria di parti più o meno estese della muscolatura vescicale con conseguente aumento pressorio intravescicale tale da superare la pressione di chiusura uretrale. Generalmente tale forma di incontinenza è associata all'improvvisa sensazione di dover urinare. Nel 2012 l'*International Contincence Society* ha coniato il termine di sindrome da vescica iperattiva (dal termine inglese *Overactive Bladder* - OAB-) per indicare un'entità clinica caratterizzata da urgenza minzionale, con o senza incontinenza da urgenza, pollachiuria diurna e nicturia (Abrams et al. 2002). Il meccanismo patogenetico sotteso a queste sindromi è un disturbo della fase di riempimento della vescica per cui, nella fase di riempimento, la vescica mantiene una bassa pressione per effetto del sistema simpatico sui recettori ß mentre il sistema parasimpatico presiede alla contrazione nella fase di svuotamento mediante stimolazione dei recettori muscarinici. Il mancato rilasciamento del detrusore nella fase di riempimento può essere dovuto sia ad una riduzione delle afferenze simpatiche che ad una iperattività del sistema parasimpatico (Abrams P et al 2017).

L' incontinenza urinaria da urgenza colpisce, con più alta incidenza, la popolazione affetta da patologie neurologiche. In particolare, la prevalenza nella popolazione dei pazienti neurologici varia secondo le patologie: fino al 70% nel morbo di Parkinson, fino al 97% nella sclerosi multipla e fino al 100% nella lesione midollare traumatica. Oltre che per il suo impatto in termini epidemiologici, l'incontinenza urinaria nel paziente neurologico rappresenta un problema particolare in quanto oltre a rappresentare un'ulteriore elemento di disagio alla disabilità di base, può diventare anche causa di insufficienza renale con conseguente riduzione della aspettativa di vita di questi pazienti.

Tale patologia ha risvolti medici, sociali e relazionali rilevanti; essa ha infatti un impatto gravoso sulla qualità di vita e si accompagna spesso a sintomi depressivi, scarsa produttività lavorativa, ridotta soddisfazione sessuale, cattiva qualità del sonno e, in genere, condizioni di salute deteriorate.

Evidenze disponibili

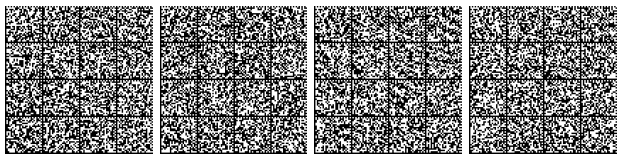
Il trattamento dell'incontinenza urinaria da urgenza e della OAB si avvale dell'utilizzo di farmaci e di strategie non farmacologiche. Le ultime includono modifiche dello stile di vita (*intake* di liquidi controllato, riduzione di alcool e caffè), terapie riabilitative pelvi-perineali, tecniche di neuromodulazione e procedure chirurgiche.

Il trattamento farmacologico di prima linea ha l'obiettivo di ridurre o sopprimere l'intensità delle contrazioni detrusoriali involontarie ed è rappresentato dai farmaci antimuscarinici ad azione periferica (Thuroff JW et al. 2011; Lucas MG et al 2014). Il loro meccanismo d'azione consiste nel blocco variamente selettivo dei recettori muscarinici localizzati a livello del muscolo detrusore e dell'epitelio vescicale. Il blocco recettoriale indotto dai farmaci antimuscarinici riduce la capacità contrattile del muscolo detrusore con aumento della capacità vescicale e riduzione del numero delle minzioni giornaliere e degli episodi di urgenza minzionale e incontinenza urinaria da urgenza nei pazienti trattati (Yamada S et al. 2018). Le diverse molecole differiscono per il loro profilo farmacologico (affinità per i recettori muscarinici, altri meccanismi d'azione, caratteristiche farmacocinetiche come la solubilità lipidica, emivita e formulazione). Numerose revisioni sistematiche hanno valutato l'efficacia dei diversi farmaci antimuscarinici (Chapple CR, et al. 2008; Shamliyan TA, et al. 2008; McDonagh, et al. 2009; Madhuvrata P et al. 2012), le evidenze sono tra loro consistenti e indicano che sia le formulazioni a rilascio immediato che quelle a rilascio prolungato offrono un miglioramento clinicamente significativo dell'incontinenza urinaria da urgenza e della OAB e sono raccomandati dalle principali linee-guida internazionali (Sakakibara R et al. 2015; Nambiar A et al. 2014; Kurpad R et al 2014).

Particolari avvertenze

I farmaci antimuscarinici sono gravati da effetti collaterali di tipo colinergico in altri organi ed apparati, quali secchezza delle fauci, stitichezza, disturbi del *visus*, alterazione del ritmo cardiaco e *deficit* cognitivi e sono controindicati in presenza di glaucoma ad angolo stretto (o altre patologie associate a una diminuzione del deflusso dell'umore acqueo), uropatia da ostruzione, stasi gastrica o altre condizioni di alterata motilità gastrointestinale (ostruzione del tratto gastrointestinale, ileo paralitico, colite ulcerativa, mega-colon tossico). Tali effetti collaterali condizionano spesso l'aderenza terapeutica nel lungo periodo e devono essere attentamente valutati nel corso della terapia soprattutto nei soggetti più anziani (Vouri SM et al 2017; Vouri SM et al 2019). Inoltre gli antimuscarinici, agendo sul sistema di trasmissione colinergica centrale, possono determinare, nel paziente anziano, un aumento del rischio di compromissione della funzionalità cognitiva e di declino cognitivo associato ad atrofia cerebrale (Callegari E et al. 2011; Risacher SL et al 2016).

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali



Bibliografia

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. Neurourol Urodyn 2002;21:167-78.
- Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein, A. (Eds) Incontinence 6th Edition (2017). ICI-ICS. International Continence Society, Bristol UK, ISBN: 978-0956960733.
- Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(2):235-46.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2008 Sep;54(3):543-62.
- Kurpad R, Kennelly MJ. The evaluation and management of refractory neurogenic overactive bladder. Curr Urol Rep. 2014;15(10):444.
- Lucas MG, Bedretdinova D, Bosch JLHR, et al. Guidelines on Urinary Incontinence. © European Association of Urology 2014. Disponibile su https://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR.pdf (ultimo accesso: 28/02/2019)
- Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD005429.
- McDonagh, et al., Drug class review: agents for overactive bladder. Final report Update 4. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Drug Class Reviews.
- Nambiar A, Lucas M. Chapter 4: Guidelines for the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB) and neurogenic detrusor overactivity (NDO). Neurourol Urodyn. 2014;33 Suppl 3:S21-5.
- Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. JAMA Neurol. 2016;73(6):721-32.
- Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, et al; Parkinson's Disease Subcomittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. Neurourol Urodyn. 2015; 35(5):551-63.
- Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, et al. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. Ann Intern Med 2008; 148(6): p. 459-73.
- Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. Eur Urol. 2011;59(3):387-400.
- Vouri SM, Schootman M, Strope SA, Xian H, Olsen MA. Antimuscarinic use and discontinuation in an older adult population. Arch Gerontol Geriatr. 2019 Jan - Feb;80:1-11. doi: 10.1016/j.archger.2018.09.005. Epub 2018 Sep 22. PubMed PMID: 30268971.
- Vouri SM, Kebodeaux CD, Stranges PM, Teshome BF. Adverse events and treatment discontinuations of antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in older adults: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2017;69:77-96.
- Yamada S, Ito Y, Nishijima S, Kadekawa K, Sugaya K. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. Pharmacol Ther. 2018;189:130-148.

19A06230