



Prot. 321213

Bozen / Bolzano, 27.05.2015

Bearbeitet von / redatto da:
Verena Moser
Tel. 0471 418076
verena.moser@provinz.bz.it

Zur Kenntnis:
Per conoscenza:

Generaldirektor des Südtiroler
Sanitätsbetriebes
Direttore Generale
dell'Azienda sanitaria dell'Alto Adige

Sanitätsdirektor des Südtiroler
Sanitätsbetriebes
Direttore sanitario dell'Azienda sanitaria
dell'Alto Adige

Direttore dell'Ufficio per lo sviluppo clinico
e strategico
Verband der Südtiroler Apothekeninhaber
Federfarma Bolzano
info@federfarma.bz.it

Gesamtstaatlicher Verband der
Gemeindeapotheken
Associazione Nazionale delle Farmacie
Comunali
comunicazioni@assofarm.it

Ärzte- und Zahnärztekammer der Provinz
Bozen
Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della
Provincia di Bolzano

*Nur per E-Mail verschickte Mitteilung
ERSETZT DAS ORIGINAL
(Art. 45, Abs. 1, GvD. Nr. 82/2005)*

*Comunicazione trasmessa solo via email
SOSTITUISCE L'ORIGINALE
(art. 45, comma 1, d.lgs. n. 82/2005)*

Änderungen der Note 79

Angesichts der Wichtigkeit der Information wird mitgeteilt, dass mit Bestimmung der Italienischen Arzneimittelagentur AIFA vom 14. Mai 2015 die Note 79 geändert wurde. Die neue Version der Note, die dem gegenständlichen Schreiben beiliegt, ist am 21. Mai 2015 in Kraft getreten.

Immer am 21. Mai 2015 ist außerdem für die Verschreibung der Strontiumranelat haltigen Medikamente, Osseor und Protelos, die der Note 79 unterliegen, die Pflicht von Therapieplan und Diagnose laut der beiliegenden AIFA Vorlage in Kraft getreten.

Modifiche alla nota 79

Data l'importanza dell'informazione, si ritiene necessario comunicare che con determina dell'Agenzia italiana del farmaco del 14 maggio 2015 è stata modificata la nota 79. La nuova versione, trasmessa in allegato, è entrata in vigore il 21 maggio 2015.

Sempre in data 21 maggio 2015 è entrato in vigore anche l'obbligo di diagnosi e del piano terapeutico, secondo l'allegata scheda AIFA, per la prescrizione dei medicinali a base di ranelato di stronzio, Osseor e Protelos, anch'essi assoggettati alla nota 79.



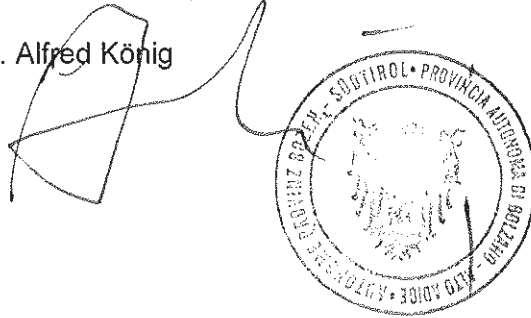
Der Südtiroler Sanitätsbetrieb wird ersucht, dieses Schreiben den bediensteten und vertragsgebundenen Ärztinnen und Ärzten weiterzuleiten.

L'Azienda sanitaria dell'Alto Adige è pertanto invitata a trasmettere la presente comunicazione ai medici dipendenti e convenzionati.

Der Amtsdirektor

Il direttore dell'Ufficio

Dr. Alfred König



malattia intestinale significativa o cronica nota, come malattia intestinale infiammatoria o malassorbimento; uso concomitante di inibitori forti o moderati del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ad es. azoli antimicotici come itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo; antibiotici macrolidi come eritromicina o claritromicina; antibiotici chetolidi come telitromicina; inibitori della proteasi dell'HIV; i calcio-antagonisti diltiazem e verapamil e l'antiaritmico dronedarone); somministrazione di simvastatina a dosi > 40 mg; gravidanza o allattamento.

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco.

Piano terapeutico: la dose iniziale raccomandata è di 5 mg una volta al giorno. Dopo 2 settimane, se la sicurezza e la tollerabilità sono accettabili, è possibile aumentare la dose a 10 mg e quindi, a intervalli di almeno 4 settimane, a 20 mg, 40 mg e fino alla massima dose raccomandata di 60 mg.

La dose deve essere aumentata gradualmente per ridurre al minimo l'incidenza e la gravità di effetti indesiderati gastrointestinali e l'aumento delle aminotransferasi.

La somministrazione con il cibo può aumentare l'esposizione a lomitapide. Lomitapide deve essere assunto a stomaco vuoto almeno 2 ore dopo il pasto serale, poiché il contenuto di grassi di un pasto recente può influire negativamente sulla tollerabilità gastrointestinale.

La comparsa e la gravità di reazioni avverse gastrointestinali associate all'uso di lomitapide diminuiscono in presenza di una dieta a basso tenore di grassi. Prima di iniziare il trattamento con lomitapide, i pazienti devono seguire una dieta in cui meno del 20% dell'energia sia fornita dai grassi, dieta che deve essere proseguita durante tutto il trattamento. Devono essere fornite consulenze alimentari.

I pazienti devono evitare il consumo di succo di pompelmo.

Gli inibitori deboli del CYP3A4 possono aumentare sostanzialmente l'esposizione a lomitapide. La dose di Lojuxta deve essere ridotta quando il medicinale è somministrato insieme a un inibitore debole del CYP3A4 e i pazienti devono essere monitorati attentamente. I pazienti che assumono una dose stabile di mantenimento di lomitapide e che ricevono un debole inibitore del CYP3A4 devono ridurre la dose di lomitapide nel modo seguente:

i pazienti che assumono 40 mg o 60 mg devono ridurli a 10 mg;

i pazienti che assumono dosi < 40 mg devono ridurle a 5 mg.

In base alla risposta del colesterolo LDL e alla sicurezza/tollerabilità può quindi essere considerato un attento aumento graduale.

Si consideri di limitare la dose massima di lomitapide in base alla risposta desiderata del colesterolo LDL. Quando venga interrotta l'assunzione di un debole inibitore del CYP3A4, la dose di lomitapide deve essere aumentata gradualmente in base alla risposta del colesterolo LDL e alla sicurezza/tollerabilità.

Prestare attenzione aggiuntiva se si somministra più di un debole inibitore del CYP3A4 insieme a lomitapide.

Poiché nelle sperimentazioni cliniche sono state osservate riduzioni dei livelli di acidi grassi essenziali e di vitamina E, i pazienti devono assumere quotidianamente integratori alimentari che forniscano 400 UI di vitamina E e almeno 200 mg di acido linoleico, 110 mg di acido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg di acido alfa-linolenico (ALA) e 80 mg di acido docosaesaenoico (DHA) al giorno, durante tutto il trattamento con lomitapide.

Altre condizioni da osservare: le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO

	Prima di iniziare il trattamento	Ogni 3 mesi	In caso di termine del trattamento
Colesterolo Totale			
Colesterolo LDL			
Colesterolo HDL			
Apo B			
Trigliceridi			
Glicemia			
Funzionalità epatica			
ALT			
AST			
Fosfatasi Alcalina			
GGT			
Bilirubina Totale			
CPK			

15A03785

DETERMINA 14 maggio 2015.

Modifiche alla nota 79 di cui alla determinazione del 7 giugno 2011. (Determina n. 589/2015).

IL DIRETTORE GENERALE

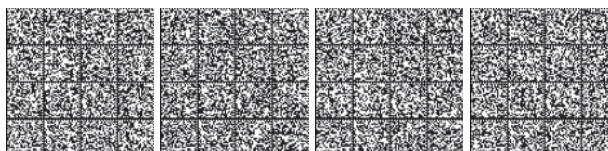
Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art 48 sopra citato;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;



Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

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;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-*decies* del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

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;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Visto il decreto del Ministero della sanità 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle note CUF), pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n.259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007 Serie generale;

Vista la determinazione 23 febbraio 2007, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale- n.61 del 14 marzo 2007, che ha modificato la determinazione 4 gennaio 2007 (Note Aifa 2006-2007);

Vista la determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco del 16 luglio 2009 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 180 del 5 agosto 2009, istitutiva della Nota 79;

Vista la determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco del 7 giugno 2011 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 137 del 15 giugno 2011, recante: Modifiche alla Nota Aifa 79, di cui alla Determinazione del 16 luglio 2009;

Vista la delibera n. 7 del 20 gennaio 2014, con la quale il Consiglio di amministrazione ha approvato il nuovo Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento della Commissione tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso;

Ritenuto di dover aggiornare il testo della Nota 79;

Tenuto conto del parere favorevole all'aggiornamento della Nota 79, espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) di AIFA nella seduta del 21, 22 e 23 luglio 2014;

Considerato il parere definitivo espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) di AIFA nella seduta del 10, 11 e 12 dicembre 2014, con il quale è stato approvato il lavoro di revisione della Nota medesima;

Determina:

Art. 1.

L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della Nota 79 di cui alla determinazione AIFA del 7 giugno 2011 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 137 del 15 giugno 2011.

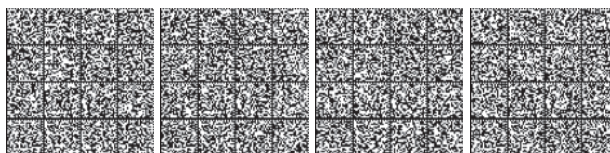
Art. 2.

Disposizioni finali

La presente determinazione è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie Generale - ed entra in vigore il giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma, 14 maggio 2015

Il direttore generale: PANI



NOTA 79

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

- **Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche**
 - **vertebrali o di femore**

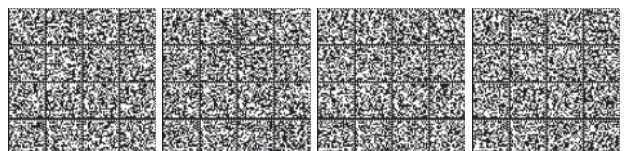
Condizione	Trattamento I scelta ^a	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^b	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
≥ 3 fratture	Teriparatide ^g	Denosumab ^e , Zoledronato ^d	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato ^f
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^c ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

- **non vertebrali e non femorali**

+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
---------------------------------	--	---	--------------------------------

- **Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:**

Condizione	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato ^d ,	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato ^d , Denosumab ^e	-----	-----
T-score colonna o femore ^c ≤ -4	Alendronato (± vit.D), Risedronato,	Denosumab ^e , Zoledronato ^d , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
T-score colonna o femore ^c ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbilità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica)			



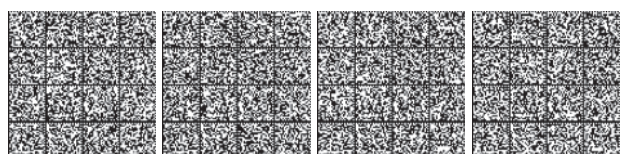
	ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			
<u>a</u>	Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.			
<u>b</u>	Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%).			
<u>c</u>	Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.			
<u>d</u>	Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.			
<u>e</u>	Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie.			
<u>f</u>	Per il ranelato di stronzio la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie. Il ranelato di stronzio va riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche.			
<u>g</u>	Per il teriparatide la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.			

CONSIDERAZIONI GENERALI

- Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati) (1). E' stato documentato inoltre che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (2,3). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi.
- La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.
- Non deve essere dimenticato, infine, che tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici.

BACKGROUND

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura (4). I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la



eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno **controindicazioni** e possono quindi essere raccomandati a chiunque.

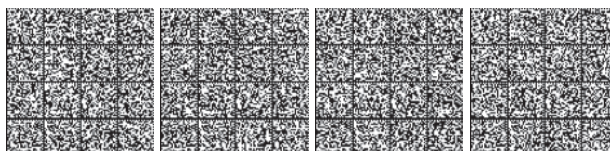
Prima di avviare un trattamento farmacologico dell'osteoporosi vanno inoltre praticati gli accertamenti appropriati di diagnostica differenziale (4) ed escluse eventuali forme secondarie, che potrebbero beneficiare della sola rimozione della causa primitiva.

L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e quella sociale deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da rendere il *Number Needed to Treat per prevenire un evento fratturativo ragionevolmente accettabile* e giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine.

La valutazione del rischio di frattura e quindi la definizione di una soglia di intervento sono complicate dall'interagire di più fattori di rischio per frattura, oltre che dal diverso profilo di efficacia, di aderenza e di sicurezza ed infine dal diverso costo dei farmaci disponibili.

Va innanzitutto sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura, soprattutto se vertebrale o femorale, e/o riduzione della densità ossea valutata mediante DXA (studi FIT, VERT, BONE e SOTI, FREEDOM, FPT). Per tali motivi appare prima di tutto giustificato il trattamento in **prevenzione secondaria** di soggetti con pregresse fratture vertebrali o femorali e soggetti con fratture non vertebrali o femorali con dimostrata riduzione della densità ossea. All'interno di questa categoria risultano a rischio estremamente alto soggetti con fratture multiple, soggetti in cui la frattura si associa a una riduzione marcata della densità ossea o a terapia cortisonica, o soggetti con nuove fratture vertebrali o femorali dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione delle altezze vertebrali di almeno il 20%).

In **prevenzione primaria**, cioè prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età ≥ 50 anni la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interazione di più fattori di rischio, non solo densitometrici, oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. E' opportuno che tutti questi fattori siano accuratamente valutati prima di intraprendere o meno un trattamento. Vi sono anche fattori di rischio (fumo, abuso di alcool) che, in quanto modificabili, sono tuttavia esclusi dal calcolo del rischio ai fini della prescrivibilità di farmaci a carico del SSN. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni è stato possibile sviluppare algoritmi matematici ed informatici per la stima del rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) nei successivi 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica in combinazione con i fattori di rischio di frattura meglio conosciuti (es. FRAX®). Uno strumento analogo chiamato DeFRA, derivato dal FRAX® ma che ne supera alcuni limiti intrinseci e consente una considerazione più accurata dei fattori di rischio, è stato sviluppato in Italia dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro (SIOMMMS) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) (5) In attesa di una verifica dell'applicabilità nella pratica clinica di



tali algoritmi matematici informatizzati, una ragionevole semplificazione è la loro espressione con diagrammi di flusso, che prevedano la valutazione integrata ed inequivocabile dei maggiori fattori di rischio per frattura (allegato A). Il fattore densitometrico è stato semplificato mediante il ricorso a due soglie densitometriche DXA a livello di colonna o di femore, con rischio paragonabile a quello dei soggetti con pregresse fratture: T score ≤ -4.0 in assenza di altri fattori di rischio o ≤ -3.0 se associato ad ulteriori importanti fattori di rischio quali familiarità per fratture vertebrali o femorali e presenza di comorbidità dimostrate associate di per sé ad un aumento del rischio di frattura (artrite reumatoide e altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie croniche intestinali, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria) (6,7). Si ricorda, al fine di evitarne un uso inappropriato, che le indicazioni all'esecuzione della densitometria sono limitate e definite dalle linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'Osteoporosi (4) e dai Livelli Essenziali di Assistenza. Una condizione di rischio di frattura elevato è stata documentata anche per i pazienti in trattamento cortisonico cronico, indipendentemente dalla condizione densitometrica. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica pertanto l'estensione della Nota 79 a donne postmenopausali e uomini di oltre 50 anni in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi. Analogamente, le terapie con inibitori dell'aromatasi utilizzate per prevenire le recidive di carcinoma della mammella o la deprivazione androgenica nel trattamento del carcinoma della prostata avanzato, modificando un assetto ormonale fondamentale per il controllo del rimodellamento osseo, accelerano la perdita ossea e aumentano il rischio di frattura. Vari trial randomizzati hanno dimostrato che i bisfosfonati e il denosumab sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta da queste terapie e potrebbero avere anche un ruolo adiuvante (8).

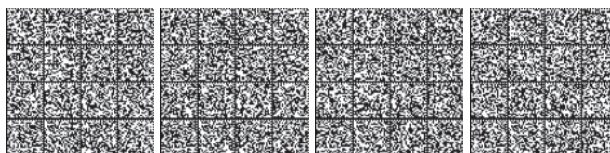
Evidenze disponibili di efficacia dei farmaci

Va ricordato che in soggetti anziani, in particolare istituzionalizzati, per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili documentazioni di efficacia con la sola correzione dell'apporto di calcio e vitamina D.

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata in donne osteoporotiche in postmenopausa, rispetto al solo calcio e vitamina D, l'efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e, anche se per alcuni farmaci con minore evidenza, quello di fratture non vertebrali (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, teriparatide, ranelato di stronzio) (9-11). La riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali è compresa tra 30 e 70%, con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT) fra 10 e 20 tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore è ben documentato solo per alcuni farmaci (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab).

Un requisito fondamentale perché l'intervento farmacologico sia utile è inoltre un'adeguata aderenza al trattamento.

In considerazione delle attuali evidenze in termini di efficacia, rapporto costo/efficacia (12), aderenza e rischio di effetti avversi dei vari farmaci attualmente disponibili, è possibile suddividerli in prima, seconda e terza scelta a seconda del tipo e della severità della condizione osteoporotica. Anche nell'osteoporosi, come già praticato in altri ambiti appare pertanto possibile ed opportuno



adeguare l'intervento terapeutico al grado di rischio di frattura, nell'ottica di un "treatment-to-target". Il passaggio dalla prima scelta alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente, o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Anche l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o femorale durante trattamento con farmaci della nota da almeno un anno può giustificare il passaggio ad altra categoria terapeutica.

L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamina D-carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Il denosumab, anticorpo monoclonale anti-RANKL, è un potente inibitore del riassorbimento osseo osteoclastico che ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali in donne in post-menopausa con osteoporosi e di fratture vertebrali in maschi sottoposti a terapia androgeno depletiva.

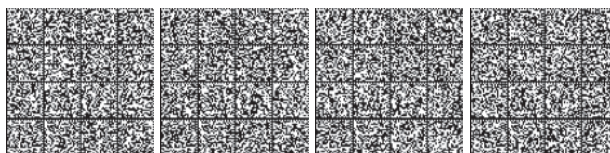
Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in *trials* controllati e randomizzati per alendronato, risedronato, zoledronato, ranelato di stronzio e denosumab, ai quali pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del *trials* era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli di alcuni bisfosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in *trial* randomizzati per risedronato e alendronato. In uno studio la terapia con teriparatide si è dimostrata superiore ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura in soggetti in terapia cronica con cortisonici.

Particolari avvertenze

Nella decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico e nella scelta di quest'ultimo va considerato anche il profilo di safety dei vari farmaci attualmente disponibili (13). Alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato appartengono alla classe dei bisfosfonati. Questi farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono farmaci anti-infiammatori non steroidei o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). Anche se raramente è stato inoltre riportato con l'uso dei bisfosfonati un quadro clinico caratterizzato da dolore severo, talora disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (reazione di fase acuta) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito alle prime somministrazioni endovenose degli aminobisfosfonati.

I bisfosfonati sono controindicati nella grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 ml/min). Nei pazienti ad elevato rischio di frattura affetti da questa patologia può essere valutato l'impiego del denosumab, dopo aver escluso disordini secondari del metabolismo minerale ed



osseo, ed in particolare una condizione di osso adinamico, e considerando che i dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza sono attualmente limitati. Si ricorda inoltre che in questi pazienti, oltre ad essere raccomandata una supplementazione con vitamina D3, può essere indicato il ricorso anche ai metaboliti 1-alfa-idrossilati della vitamina D (1). La terapia con bisfosfonati o con denosumab, anche se raramente, è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola/mascella, pare conseguente ad un'iniziale osteomielite. Si raccomandano a tutti i pazienti in trattamento con bisfosfonati o denosumab una rigida ed attenta igiene orale ed un'adeguata profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc). Se necessari, è inoltre preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc) prima di avviare una terapia con bisfosfonati o denosumab.

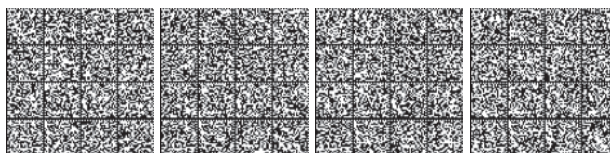
Con l'uso, specie se prolungato, di bisfosfonati o con quello di denosumab sono state segnalate raramente fratture del femore in sedi atipiche (sottotrocanteriche o diafisarie). Si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Sono spesso bilaterali e pertanto deve essere esaminato anche il femore controlaterale. Durante il trattamento i pazienti devono essere informati circa la possibilità di questi sintomi ed invitati a segnalarli. E' stata talvolta riportata una difficile guarigione di queste fratture. Il bilancio complessivo dei benefici e dei rischi di questi farmaci nelle indicazioni terapeutiche autorizzate rimane comunque nettamente favorevole. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia sulla base di una valutazione individuale dei benefici e dei rischi sul singolo paziente.

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi non è stata ancora stabilita. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi potenziali della terapia con bisfosfonati, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Con l'uso di potenti inibitori del riassorbimento osseo come il denosumab sono stati descritti casi anche gravi di ipocalcemia. Si ribadisce l'importanza che tutti i pazienti candidati ad un trattamento per l'osteoporosi, ed in particolare con questo farmaco, abbiano un adeguato apporto di calcio e siano preventivamente supplementati con vitamina D (1), da garantirsi anche durante il trattamento. I pazienti trattati con denosumab possono inoltre sviluppare infezioni cutanee (principalmente celluliti), tali da richiedere talora l'ospedalizzazione. Per l'esperienza clinica ancora limitata appare opportuno che l'impiego del denosumab venga riservato ai casi con rischio elevato di frattura e nei quali non sia praticabile la terapia con bisfosfonati.

L'uso dei modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERM: raloxifene, bazedoxifene) si è associato ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso (TEV).

La terapia con ranelato di stronzio si associa al rischio di reazioni allergiche anche gravi (rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici o sindrome DRESS, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), ad un incremento del rischio di trombo-embolismo venoso e a complicanze cardiovascolari (CV), tra cui infarto del miocardio. Il ranelato di stronzio va pertanto riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche. E' controindicato nei pazienti con TEV in corso o pregresso od in condizioni di immobilizzazione

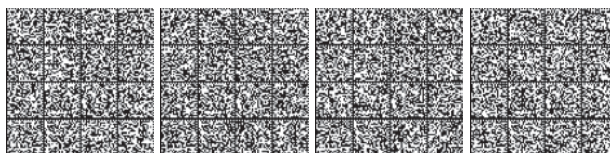


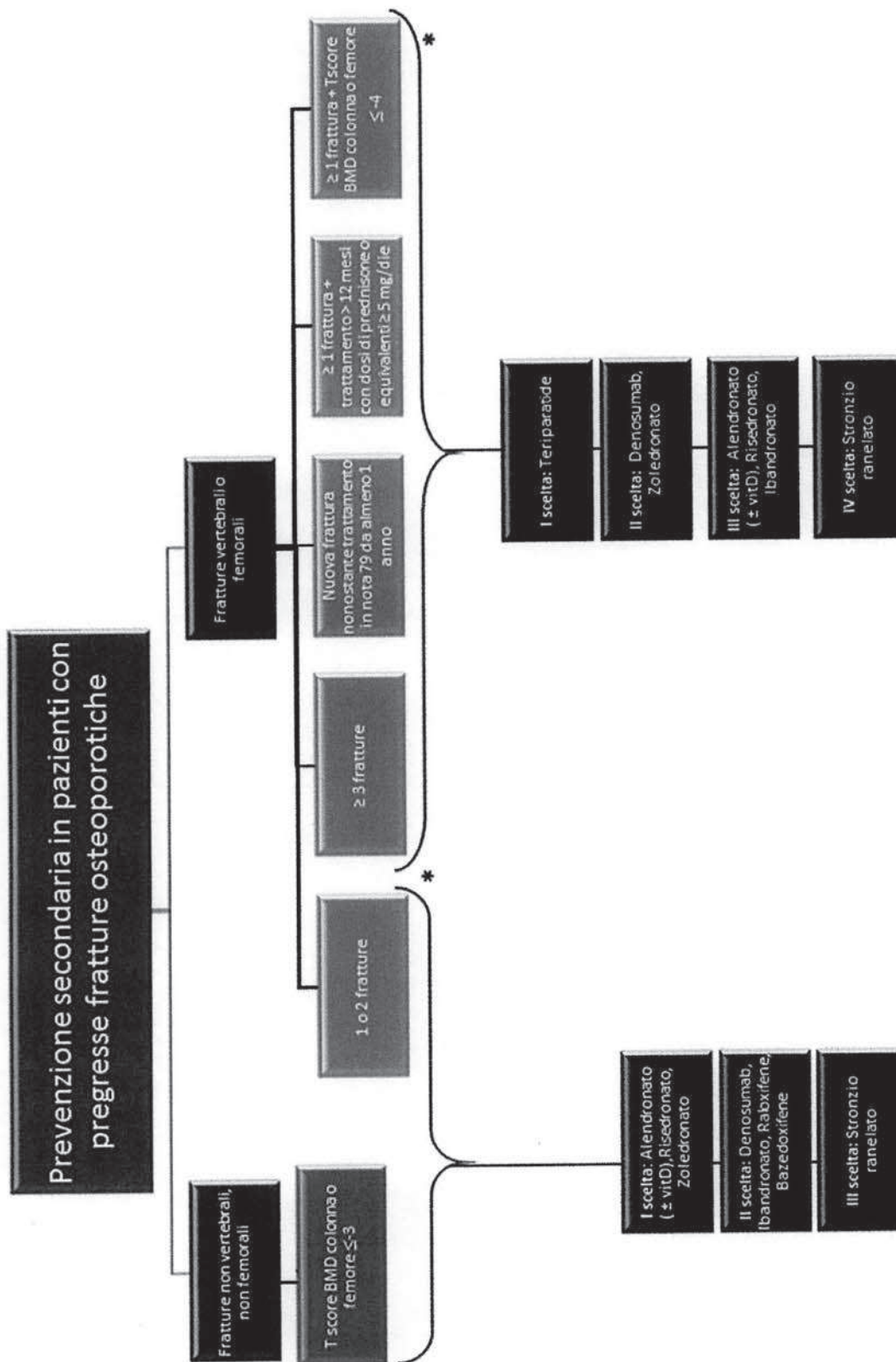
temporanea o permanente e va usato con cautela nei pazienti di età superiore agli 80 anni a rischio di TEV. E' controindicato nei pazienti affetti o con anamnesi di cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, patologie cerebrovascolari, ipertensione arteriosa incontrollata. Un'attenta valutazione del bilancio rischi/benefici va comunque fatta anche in altre condizioni di rischio CV medio-alto (es. ipertensione in trattamento, dislipidemia, diabete, fumo, insufficienza renale cronica). Ciò giustifica la necessità di limitare la prescrivibilità a specialistici e un attento monitoraggio anche CV, generalmente ogni 6-12 mesi.

Il trattamento cronico con teriparatide provoca in alcuni modelli animali la comparsa di osteosarcomi. Anche se i dati di farmacovigilanza finora disponibili sembrano escludere tale possibilità nell'uomo, ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati, anche in considerazione della severità dell'osteoporosi nei pazienti ai quali questo farmaco è destinato.

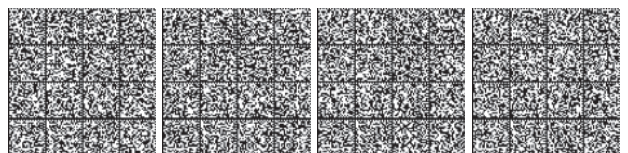
Bibliografia

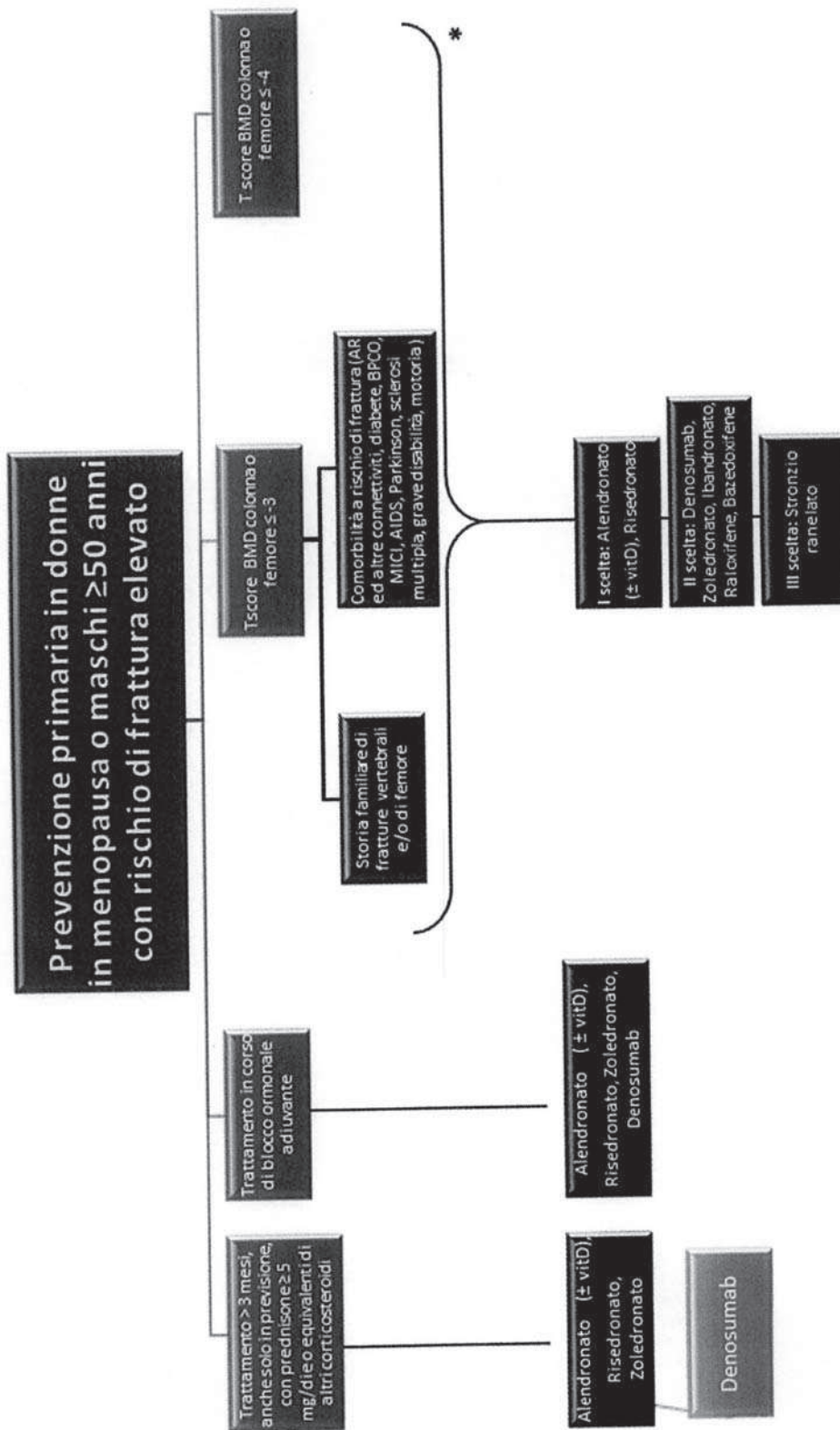
1. Adami S et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo*. 2011;63:129-47
2. Adami S, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:239-44.
3. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Min Res* 2006;21:1565-1570.
4. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Società Italiana di Reumatologia. Linee guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi. www.siomms.it , www.reumatologia.it
5. Adami et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exper Rheum* 2010;28:561-70. <https://defra-osteoporosi.it/>
6. Dennison EM et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2012;50:1288-93.
7. Reyes C et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2014;25:1751-8.
8. Coleman R et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Onc* 2014; mdu103. Doi:10.1093/annonc/mdu103
9. Murad MH et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1871-80
10. Hopkins RB et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:209
11. Freemantle N et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24:209-17.
12. Adami S et al. Treatment Thresholds for Osteoporosis and Reimbursability Criteria: Perspectives Associated with Fracture Risk-Assessment Tools. *Calcif Tissue Int*. 2013; 93:195-200
13. Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMS); Italian Society of Rheumatology (SIR). Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature. *Reumatismo*.2013;65:143-66.



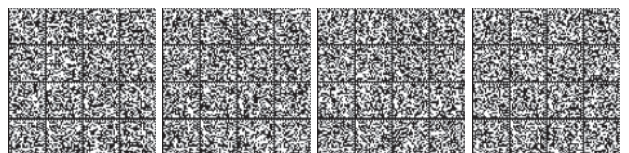


* In merito alla eleggibilità si intende la presenza di almeno un criterio tra quelli indicati in parentesi.





* In merito alla eleggibilità si intende la presenza di almeno un criterio tra quelli indicati in parentesi.



Art. 2.

La presente determinazione ha effetto dal 45° giorno successivo dalla data di pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 8 maggio 2015

Il direttore generale: PANI

15A03786

DETERMINA 11 maggio 2015.

Modalità e condizioni di impiego dei medicinali a base di ranelato di stronzio. (Determina n. 573/2015).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco, e successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n.245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato come modificato dal decreto n. 53 del Ministro 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 decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la determinazione 13 settembre 2013, n. 800, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 19 settembre 2013, serie generale n. 220;

Vista la determinazione 12 dicembre 2013, n. 1158, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 17 dicembre 2013, serie generale n. 295, avente ad oggetto la rettifica della determinazione n. 800 del 13 settembre 2013;

Visto il parere della Commissione tecnica scientifica nella seduta del 20-23 aprile 2015, che ha disposto la modifica del regime di fornitura delle specialità medicinali a base di ranelato di stronzio dall'attuale «medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL)» a «medicinali soggetti a prescrizione medica (RR)» con Piano terapeutico, così come previsto dalla Nota AIFA 79;

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità e fornitura

La classificazione ai fini della rimborsabilità delle specialità medicinali OSSEOR e PROTELOS a base di ranelato di stronzio è la seguente:

OSSEOR:

Confezione: 28 bustine da 2 g - AIC n. 036588034/E (in base 10) 12WLJ2 (in base 32).

Classe A Nota 79.

PROTELOS:

Confezione: 28 bustine da 2 g - AIC n. 036558031/E (in base 10) 12VP6H (in base 32).

Classe A Nota 79.

La classificazione ai fini della fornitura delle specialità medicinali OSSEOR e PROTELOS a base di ranelato di stronzio è la seguente:

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

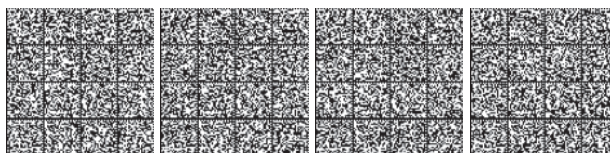
Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT) come da scheda allegata alla presente determina (all. 1).

Art. 3.

La presente determinazione è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - serie generale, ed entra in vigore a decorrere dal giorno successivo a quello di pubblicazione.

Roma, 11 maggio 2015

Il direttore generale: PANI





**PIANO TERAPEUTICO AIFA
PER LA PRESCRIZIONE DI RANELATO DI STRONZIO**
(da rinnovare ogni 12 mesi)

Specializzazione del Clinico prescrittore _____
Nome e cognome del Clinico prescrittore _____
Recapito telefonico _____

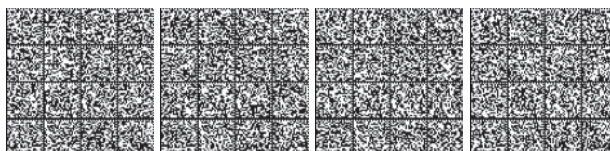
Paziente (nome, cognome) _____	Età _____
Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Peso (kg) _____ Altezza (cm) _____
Codice fiscale (CF) _____	
Indirizzo _____	Tel. _____
ASL di residenza _____	Medico curante (MMG) _____

Il ranelato di stronzio è indicato nel trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in postmenopausa e negli uomini adulti ad alto rischio di fratture, per i quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile. La sua prescrizione a carico del SSN è limitata alle condizioni previste dalla nota 79 ed ai seguenti medici specialisti Universitari o delle Aziende Sanitarie: internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo.

Dose e durata del trattamento	
<input type="checkbox"/> Dose/die: 2 g/die	Durata prevista del trattamento: 12 mesi
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> prosecuzione della cura

Data ___/___/___

Timbro e firma del clinico prescrittore



Una recente analisi dei dati di sicurezza di trial clinici randomizzati ha rilevato, oltre al già noto rischio di tromboembolismo, un aumento di eventi cardiaci gravi, incluso l'infarto del miocardio. Pertanto, il ranelato di stronzio va riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa ad elevato rischio di frattura, nei quali il beneficio del trattamento, dopo aver considerato le alternative terapeutiche disponibili, giustifica il rischio di incorrere in gravi effetti collaterali. Il trattamento con Protelos/Osseor deve essere interrotto se il paziente sviluppa cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare, malattia trombotica venosa o se l'ipertensione non è controllata.

L'uso del ranelato di stronzio è *controindicato*, per l'aumentato rischio di eventi avversi gravi, in presenza delle seguenti comorbidità o situazioni cliniche:

Malattia tromboembolica venosa:

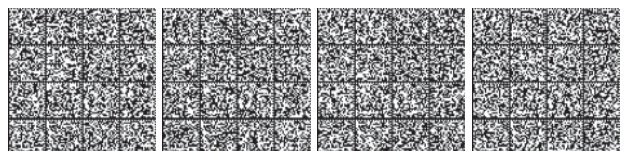
- Trombosi venosa profonda (anche pregressa);
- Tromboembolia polmonare o di altri distretti (anche pregressa);
- Soggetti a rischio elevato di malattia tromboembolica venosa (trombofilie congenite o acquisite compresa la condizione di immobilizzazione temporanea o permanente).

Malattie cardiovascolari, cerebrovascolari, vascolari periferiche o pazienti ad alto rischio di eventi coronarici:

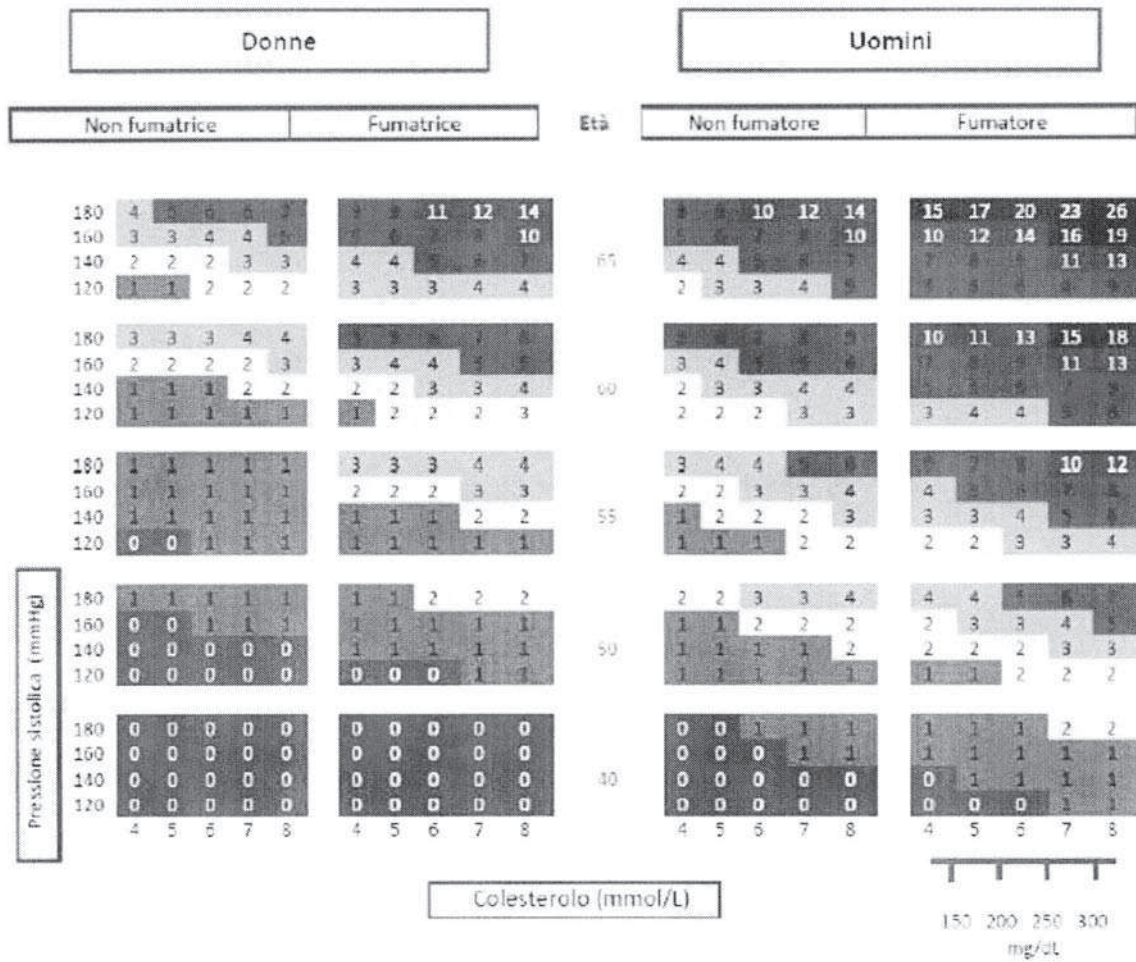
- Sindromi coronariche acute (anche pregresse);
- Angina pectoris (stabile o instabile);
- Ipertensione arteriosa non controllata;
- Segni o sintomi (anche pregressi) di vasculopatia, anche monodistrettuale (es. TIA, accidenti cerebrovascolari, ecc).

I pazienti che presentano i seguenti significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo), possono essere trattati con ranelato di stronzio solo dopo attenta valutazione del beneficio/rischio:

- Ipercolesterolemia familiare (anche eterozigote), disbetalipoproteinemie o gravi ipertrigliceridemie/iperchilomicronemie;
- Insufficienza renale cronica in stadio 3 o 4 (volume filtrato glomerulare <60 ml/min/1.73m²);
- Fumo attivo o fattori di rischio cardiovascolare non controllati in modo ottimale dalla terapia;
- Diabete mellito, tipo 2;
- Diabete mellito, tipo 1 con markers di danno d'organo (es. microalbuminuria);
- Soggetti a rischio di eventi cardiovascolari elevato (ovvero rischio di eventi fatali a 10 anni $\geq 5\%$ come definito dalle le Linee Guida dell'ESC/EAS (*ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, European Heart Journal (2011) 32 , 1769–1818*).



Carta del rischio



Rischio di eventi CV fatali a 10 anni	
	≥15%
	10-14%
	5-9%
	3-4%
	2%
	1%
	<1%

