



## Informazioni dal Servizio Farmaceutico Territoriale

Periodico di informazione per Medici & Farmacisti

Anno XIV, N°3

Agosto 2015

A CURA DELLA  
S.C. ASSISTENZA  
FARMACEUTICA TERRITORIALE  
VIA BERCHET, 10 - PADOVA  
DIR. DR.SSA ANNA MARIA GRION

SEGRETERIA: 049-821.5101  
FAX: 049-821.5105  
serv.farmaceutico@sanita.padova.it

#### FARMACISTI:

- DR.SSA FRANCESCA BANO
- DR.SSA MICHELA GALTAROSSA
- DR UMBERTO GALLO
- DR.SSA PAOLA TOSCANO

#### HA COLLABORATO

- DR.SSA VERENA NIEDEWANGER

#### Sommario:

Stili di vita per la prevenzione	1
Profilo rischio/beneficio dei farmaci	2
Farmaci non rimborsabili	4
Criteri di rimborsabilità in prevenzione primaria	4
Criteri di rimborsabilità in prevenzione secondaria	6
Passaggio tra farmaci	7
Durata terapia con bifosfonati	7
Modalità prescrizione e dispensazione	8
Costo del trattamento per bifosfonati, SERM e stronzio ranelato	8

## Aggiornamento **Nota AIFA n. 79:** farmaci impiegati nell'osteoporosi

Determinazione AIFA 14.05.2015 (G.U. n. 115 del 20.05.2015); Nota Regione Veneto n. 247884 del 16.06.2015; Decreto n. 209 del 10.07.2015; Decreto n. 210 del 10.07.2015.

*La prevenzione delle fratture da fragilità costituisce una delle principali sfide per i Sistemi Sanitari dei Paesi industrializzati a causa del loro crescente numero correlato al progressivo invecchiamento della popolazione.*

*La nuova Nota 79, pubblicata in G.U. nel maggio 2015, arriva dopo un articolato lavoro di analisi della letteratura da parte della Commissione Tecnico Scientifica di AIFA e, attualmente, rappresenta uno dei migliori strumenti a supporto dei clinici per la corretta gestione di una patologia articolata e complessa quale l'osteoporosi.*

*Il presente documento sintetizza ed integra le disposizioni nazionali e regionali in tema di rimborsabilità dei farmaci a carico del SSN cercando di adottare il consueto schema di "Domanda e Risposta (Q)".*

*Rispetto alle versioni precedenti, le principali novità apportate dal nuovo testo della Nota 79 possono essere così riassunte:*

1. *enfaticizzazione dell'importanza di perseguire e mantenere adeguati stili di vita per la prevenzione dell'osteoporosi (Q1);*
2. *importanza della valutazione densitometrica, con tecnica DXA, che deve essere effettuata presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN (Q3);*
3. *chiara individuazione delle caratteristiche dei pazienti da sottoporre a trattamento farmacologico sia nel sesso maschile che femminile (Q4 e Q5);*
4. *presenza di due distinti algoritmi, di facile lettura, rispettivamente per il trattamento dell'osteoporosi in prevenzione primaria e secondaria (Q4 e Q5);*
5. *individuazione dei criteri per il passaggio da una classe terapeutica ad un'altra (Q6) e durata della terapia con bifosfonati (Q7);*
6. *definizione esplicita della durata della terapia e delle modalità per la prescrizione dei farmaci specialistici (es. denosumab, teriparatide, ranelato di stronzio) (Q8).*

### **Q1 Quali stili di vita adottare per la prevenzione dell'osteoporosi?**

La prevenzione primaria dell'osteoporosi include tutte le misure da proporre a tutta la popolazione generale senza che venga necessariamente analizzato il rischio del singolo soggetto. Tipiche raccomandazioni comprendono l'adesione a una dieta con adeguato contenuto di calcio e di proteine, l'esecuzione di una regolare attività fisica, la cessazione del fumo e

l'eliminazione di condizioni ambientali e individuali favorevoli le cadute. In particolare, anche alle nostre latitudini, è importante assicurare un adeguato apporto di vitamina D (v. Box 1) ricorrendo, qualora la dieta ed esposizioni solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D<sub>3</sub> (e non ai suoi metaboliti idrossilati).



### **Box 1. La vitamina D: funzione, fonti alimentari e fabbisogno**

A seguito dell'azione di specifiche idrossilasi epatiche e renali la vitamina D<sub>3</sub> viene trasformata in calcitriolo, la forma fisiologicamente attiva che aumenta l'assorbimento intestinale del calcio, la mineralizzazione ossea e il riassorbimento renale di ioni calcio e fosfato.

Le principali fonti alimentari di vitamina D sono il salmone fresco (100 gr= 600-1.000 UI D<sub>3</sub>), le sardine (100 gr=300 UI D<sub>3</sub>) e i funghi secchi (100 gr= 1.600 UI D<sub>3</sub>). Quantità molto più basse si trovano nei derivati del latte intero e nelle uova. Infine, l'esposizione alla luce solare di braccia e gambe per almeno 5-10 minuti al giorno equivalgono alla sintesi di circa 3.000 UI di vitamina D<sub>3</sub> [Michael F, N Engl J Med 2007].

Nella popolazione ultrasessantenne il fabbisogno giornaliero medio di vitamina D è stato recentemente rivalutato dall'International Osteoporosis Foundation sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. Queste nuove raccomandazioni indicano in 800-1.000 UI il fabbisogno giornaliero medio di vitamina D [Quaderni del Ministero della Salute, 2007].

## **Q2**

### **Quale è il profilo rischio/beneficio dei farmaci utilizzati nell'osteoporosi?**

Numerosi sono i farmaci che, nel corso degli anni, hanno dimostrato di essere efficaci nella prevenzione primaria e/o secondaria delle fratture osteoporotiche. Di seguito viene fornito un breve riassunto del loro meccanismo d'azione e del relativo profilo rischio/beneficio.

**Bifosfonati.** Sono in grado di aumentare la densità ossea tramite l'inibizione degli osteoclasti. In particolare, i bifosfonati presentano un elevato tropismo per il tessuto mineralizzato al quale si legano. A seguito della loro liberazione dalla matrice ossea da parte degli osteoclasti, vengono internalizzati con conseguente inibizione di specifiche vie metaboliche necessarie alla sopravvivenza degli osteoclasti stessi che vanno così incontro a fenomeni di apoptosi.

Tra i bifosfonati, sono gli aminoderivati (alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato) quelli con sicura documentazione di efficacia nel ridurre i rischi di fratture vertebrali e non vertebrali, mentre solo per alendronato, risedronato e zoledronato è stata dimostrata l'efficacia nel prevenire le fratture di femore.

L'alendronato è disponibile in commercio anche in associazione con la vitamina D ma l'unico studio comparativo condotto con questa associazione, in soggetti non vitamina D-carenti, non ha dimostrato alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard. I bifosfonati sono controindicati nella grave insufficienza renale (Cl<sub>cr</sub> < 30 mL/min). Nei pazienti ad elevato rischio di frattura affetti da questa patologia può essere valutato l'impiego di denosumab, dopo aver escluso disordini secondari del metabolismo minerale ed osseo. I principali effetti collaterali dei bifosfonati sono schematizzati nel Box 2.



### **Box 2. Principali effetti collaterali dei bifosfonati**

- **Lesioni esofagee:** studi post-marketing hanno rilevato che l'assunzione giornaliera di bifosfonati per via orale può associarsi alla comparsa di ulcere esofagee ed esofagiti. Il problema si riduce attraverso il ricorso della formulazione settimanale (ove necessario) e informando il paziente sulle corrette modalità di somministrazione del farmaco che prevedono l'assunzione della compressa intera 30 minuti prima del pasto con un bicchiere abbondante di acqua di rubinetto con l'accortezza di non sdraiarsi nel frattempo.
- **Fratture atipiche:** il diminuito turn-over osseo indotto dai bifosfonati può condurre alla formazione di un osso ipermineralizzato, più fragile, e conseguentemente maggiormente suscettibile a danni microstrutturali e comparsa di cosiddette fratture del femore in sedi "atipiche" (sottotrocantérica o diafisaria) che si verificano spontaneamente dopo un trauma minimo. Spesso sono bilaterali e, pertanto, deve essere esaminato anche il femore controlaterale. Studi di popolazione, condotti su ampie casistiche, hanno stimato un'incidenza di fratture femorali atipiche nel corso di trattamento con bifosfonati compresa tra 3-10 casi su 10.000 pazienti/anno [Schilcher J, et al. N Engl J Med 2011].
- **Osteonecrosi mandibolare:** L'osteonecrosi della mandibola/mascella, pur presentando una bassa incidenza, rappresenta una grave reazione avversa in corso di terapia con bifosfonati soprattutto quando questi vengono somministrati per via parenterale in concomitanza di patologie/manovre chirurgiche odontoiatriche [Raccomandazione n. 11, Ministero della Salute 2009]. Viene pertanto raccomandato a tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati una rigida ed attenta igiene orale e un'adeguata profilassi antibiotica in casi di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc.).

**Raloxifene (Evista®), Optruma®) e Bazedoxifene (Conbriza®).** Questi farmaci, appartenenti alla categoria dei cosiddetti SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator), si legano ai recettori per gli estrogeni e producono un insieme di effetti agonisti e antagonisti che sono specifici per ogni singolo tessuto sensibile agli estrogeni. Sull'osso, i SERM mimano gli effetti degli estrogeni inibendo il riassorbimento osseo.

Negli studi clinici sia raloxifene che bazedoxifene hanno dimostrato una riduzione delle fratture vertebrali ma non di quelle femorali. Gli effetti avversi dei SERM sono essenzialmente correlati a quelli degli estrogeni (es. vampate di calore, cefalea, ecc.).

**Ranelato di stronzio (Protelos<sup>®</sup>, Osseor<sup>®</sup>).** È un farmaco che innesca un processo di apoptosi degli osteoclasti attraverso l'interazione dello ione stronzio con uno specifico recettore sensibile al calcio (CaSR) presente sulla loro superficie con conseguente riduzione del riassorbimento osseo.

In donne con osteoporosi postmenopausale questa molecola ha dimostrato di prevenire le fratture vertebrali e non vertebrali, incluse le femorali nelle pazienti di età > 70 anni con bassa densità ossea. È l'unico farmaco per il quale gli studi clinici controllati sono stati condotti per 5 anni. Il ranelato di stronzio è gravato da importanti effetti collaterali e, pertanto, la sua prescrizione è limitata a specialisti (v. Box 3).



### **Box 3. Principali effetti collaterali del ranelato di stronzio**

In questi ultimi anni il ranelato di stronzio è stato oggetto di numerose revisioni da parte delle diverse agenzie regolatorie a causa della sua tossicità cutanea e cardiovascolare come di seguito riportato:

- **Tossicità cutanea:** la sorveglianza post-marketing ha rilevato la comparsa, nelle prime 3-6 settimane, di rari ma gravi casi di reazioni di ipersensibilità come ad esempio il rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (NET).
- **Tossicità cardiovascolare:** la revisione di dati provenienti da studi clinici controllati randomizzati ha evidenziato negli utilizzatori di ranelato di stronzio un incremento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) e del rischio di gravi disturbi cardiaci, compreso l'infarto miocardico acuto. In particolare, il ranelato di stronzio è controindicato nei pazienti con anamnesi di TEV o di patologie cardiocerebrovascolari e va usato con cautela nei pazienti immobilizzati e/o con età >80 anni a rischio di TEV.

Alla luce del ristretto profilo rischio/beneficio del ranelato di stronzio, l'AIFA con Determina n. 573/2015 ha previsto la sua prescrizione limitatamente al trattamento dell'osteoporosi severa nei soggetti per i quali non esistano alternative terapeutiche su ricetta specialistica effettuata da internisti, reumatologi, geriatri o endocrinologi. La prescrizione, su ricettario del SSN, può essere fatta dal MMG solo in presenza di specifico Piano Terapeutico redatto da specialisti autorizzati (v. Q8).

**Denosumab (Prolia<sup>®</sup>).** È un anticorpo monoclonale umano diretto contro il RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor -  $\kappa$ B Ligand), al quale si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo l'attivazione del suo recettore RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor -  $\kappa$ B), presente sulla superficie degli osteoclasti e dei pre-osteoclasti. Il blocco dell'interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza di queste cellule, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo sia a livello corticale che trabecolare.

La somministrazione di denosumab (alla dose di 60 mg/6 mesi), rispetto a placebo, ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali e di femore in donne in postmenopausa. Un altro RCT ha evidenziato una riduzione del rischio delle sole fratture vertebrali negli uomini affetti da neoplasia prostatica in trattamento con terapia ormonale ablativa.

I principali effetti collaterali di denosumab sono schematizzati nel Box 4.

### **Box 4. Principali effetti collaterali di denosumab**



Denosumab è stato oggetto di alcune distinte segnalazioni da parte di AIFA per la potenziale comparsa di gravi reazioni avverse, come di seguito riportato:

- **Fratture atipiche del femore:** sulla base dell'analisi degli eventi avversi riportati nell'estensione di uno studio in aperto in quasi 9.000 donne affette da osteoporosi postmenopausale, questo evento è stato classificato come raro (frequenza compresa tra 1-10/10.000 pazienti). La natura delle fratture osservate con denosumab appare clinicamente e radiologicamente del tutto simile alle fratture atipiche del femore che compaiono nel trattamento a lungo termine con i bifosfonati.
- **Gravi ipocalcemie:** dall'analisi dei dati di sorveglianza postmarketing, è stata segnalata la possibile insorgenza di ipocalcemia sintomatica grave caratterizzata da alterazione dello stato mentale, tetania, convulsioni e prolungamento dell'intervallo QT. Nei pazienti trattati con denosumab viene pertanto raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D.
- **Osteonecrosi mandibolare:** una recente nota informativa di AIFA rileva la possibile comparsa di questo evento avverso in corso di terapia con denosumab al dosaggio di 120 mg, indicazione comunque non registrata per la terapia dell'osteoporosi.

**Teriparatide (Forsteo<sup>®</sup>).** È un peptide ricombinante contenente i primi 34 aminoacidi dell'ormone paratiroideo umano (sequenza biologicamente attiva) e, come tale, determina un innalzamento dei livelli plasmatici del calcio aumentando il turnover osseo, l'assorbimento intestinale e il riassorbimento renale.

Negli studi clinici teriparatide ha dimostrato una riduzione significativa delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali. Il farmaco è inoltre registrato per il trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nei soggetti ad alto rischio di frattura.

I principali effetti collaterali a seguito di terapia con teriparatide sono rappresentati da ipercalcemia e ipocalciuria.

### Q3 Quali sono i medicinali che non sono rimborsabili per il trattamento dell'osteoporosi?

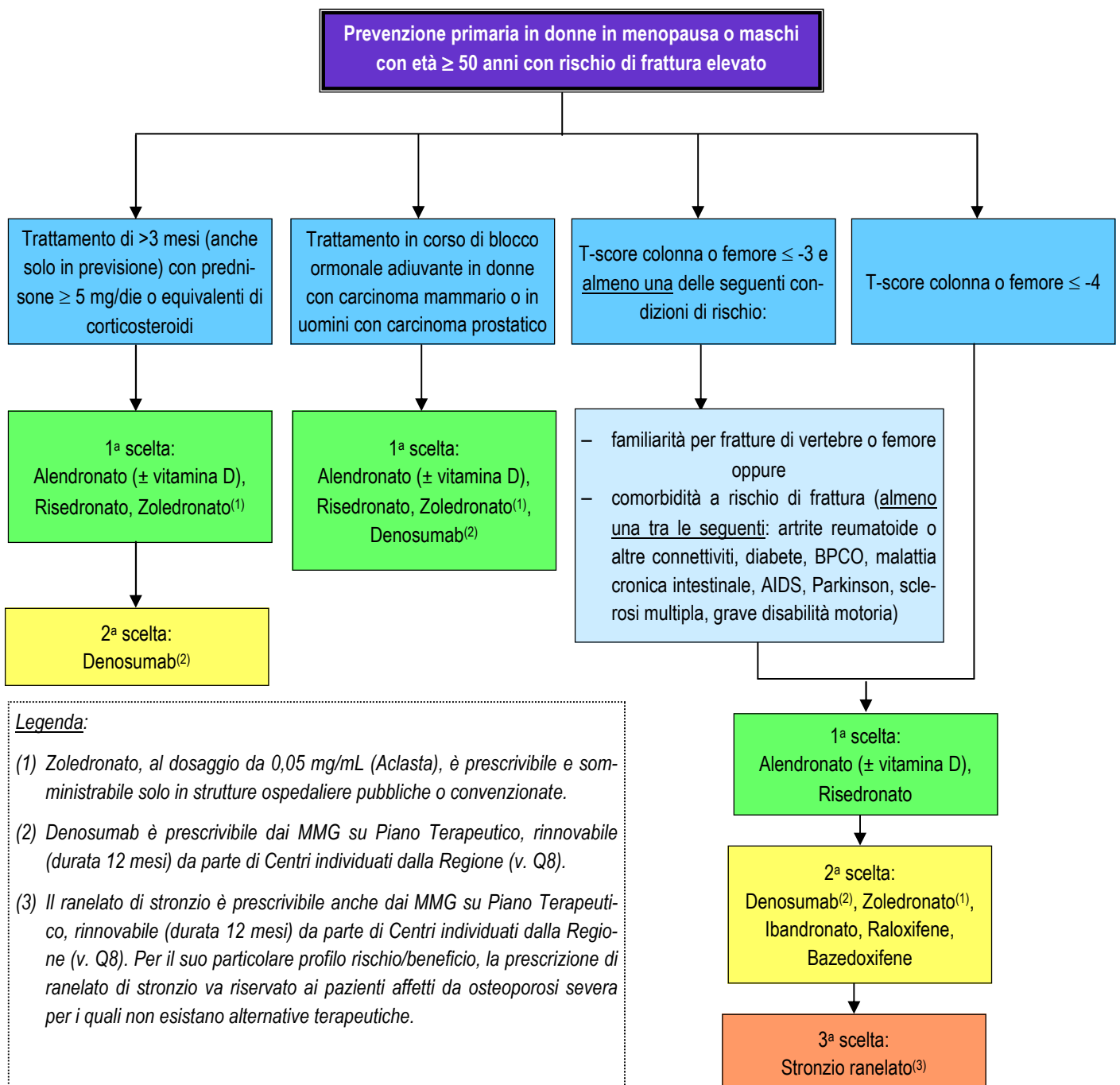
Come noto, i farmaci possono essere prescritti a carico del SSN solo per le indicazioni registrate e nelle limitazioni imposte dalle Note AIFA. Di seguito si riportano alcuni farmaci che, pur in classe A, **non possono essere prescritti nel trattamento dell'osteoporosi.**

- *Acido neridronico (Nerixia® 25 mg fl)*: in classe A solo per la terapia dell'osteogenesi imperfetta, del morbo di Paget e dell'algodistrofia.
- *Acido clodronico (Clasteon®, Clodron®, Difosfonal® 400 mg cps)*: è rimborsato in Nota AIFA 42 limitatamente per il trattamento delle lesioni osteolitiche da metasta-

si ossee e del mieloma multiplo.

- *Acido pamidronico (Texpami® 60 mg fl e generici vari - uso ospedaliero)*: rimborsabile per il trattamento di metastasi ossee e l'osteolisi neoplastica con ipercalcemia.
- *Acido zoledronico (Zometa® 4 mg fl -uso ospedaliero)*: prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti adulti affetti da neoplasie avanzate che interessano l'osso e trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica. Il dosaggio da 0,05 mg/mL (*Aclasta® 0,05 mg fl - uso ospedaliero*) ha invece l'indicazione per l'osteoporosi.

### Q4 Quando sono rimborsabili i farmaci per l'osteoporosi in prevenzione primaria?



### Note per la prevenzione primaria.

1. In prevenzione primaria, cioè prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età  $\geq 50$  anni, la definizione di una soglia di intervento non è solo basata su parametri densitometrici ma è complicata dall'interazione di più fattori di rischio (Box 5). E' pertanto opportuno che tutti questi fattori siano accuratamente valutati prima di decidere se intraprendere o meno un trattamento farmacologico.

#### **Box 5. Fattori di rischio clinico per lo sviluppo di osteoporosi/fratture**

- Età
- Sesso
- Basso indice di massa corporea (BMI)
- Pregressa frattura da fragilità, particolarmente al femore, all'avambraccio, all'omero prossimale e alla colonna, incluse le fratture vertebrali morfometriche
- Storia familiare di frattura femorale
- Trattamento con cortisonici (per via orale per 3 mesi o per più tempo)
- Attuale tabagismo
- Consumo di alcol oltre le 3 unità giornaliere
- Cause secondarie di osteoporosi: artrite reumatoide o altre connettiviti, malattie infiammatorie intestinali, immobilità prolungata, diabete, BPCO, AIDS, sclerosi multipla, morbo di Parkinson.



Sono stati sviluppati algoritmi che integrano il peso dei singoli fattori di rischio di frattura in funzione o indipendentemente dai valori di densità minerale ossea (bone mineral density, BMD). Il metodo FRAX<sup>tm</sup> (consultabile gratuitamente al sito [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)) permette di calcolare il rischio di frattura di femore, di avambraccio, di omero o vertebrale con manifestazione clinica in 10 anni.

2. Prima di avviare un trattamento farmacologico dell'osteoporosi vanno praticati gli accertamenti appropriati di diagnostica differenziale per escludere eventuali forme secondarie (es. osteomalacia), 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.
3. Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica radiologica a doppio raggio fotonico (DXA) che deve essere effettuata esclusivamente presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.
4. 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  $\leq -4.0$  in assenza di altri fattori di rischio o  $\leq -3.0$  se associato ad ulteriori importanti fattori di rischio quali familiarità per fratture vertebrali o femorali e presenza di comorbilità dimostrate associate di per se ad un aumento del rischio di frattura (v. algoritmo pag. 4).
5. Al fine di evitare un uso inappropriato di densitometrie si precisa che una condizione di rischio di frattura elevato è stata documentata anche per i pazienti in trattamento cortisonico (orale) cronico, indipendentemente dalla condizione densitometrica. 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, accelerano la perdita ossea e aumentano il rischio di frattura.
6. Tutti i pazienti affetti da importante osteoporosi dovrebbero essere rivalutati periodicamente (v. Box 6).
7. Come già ricordato, prima di avviare una terapia farmacologica, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D. E' stato documentato inoltre che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.

#### **Box 6. Valutazione clinica dei pazienti con osteoporosi**

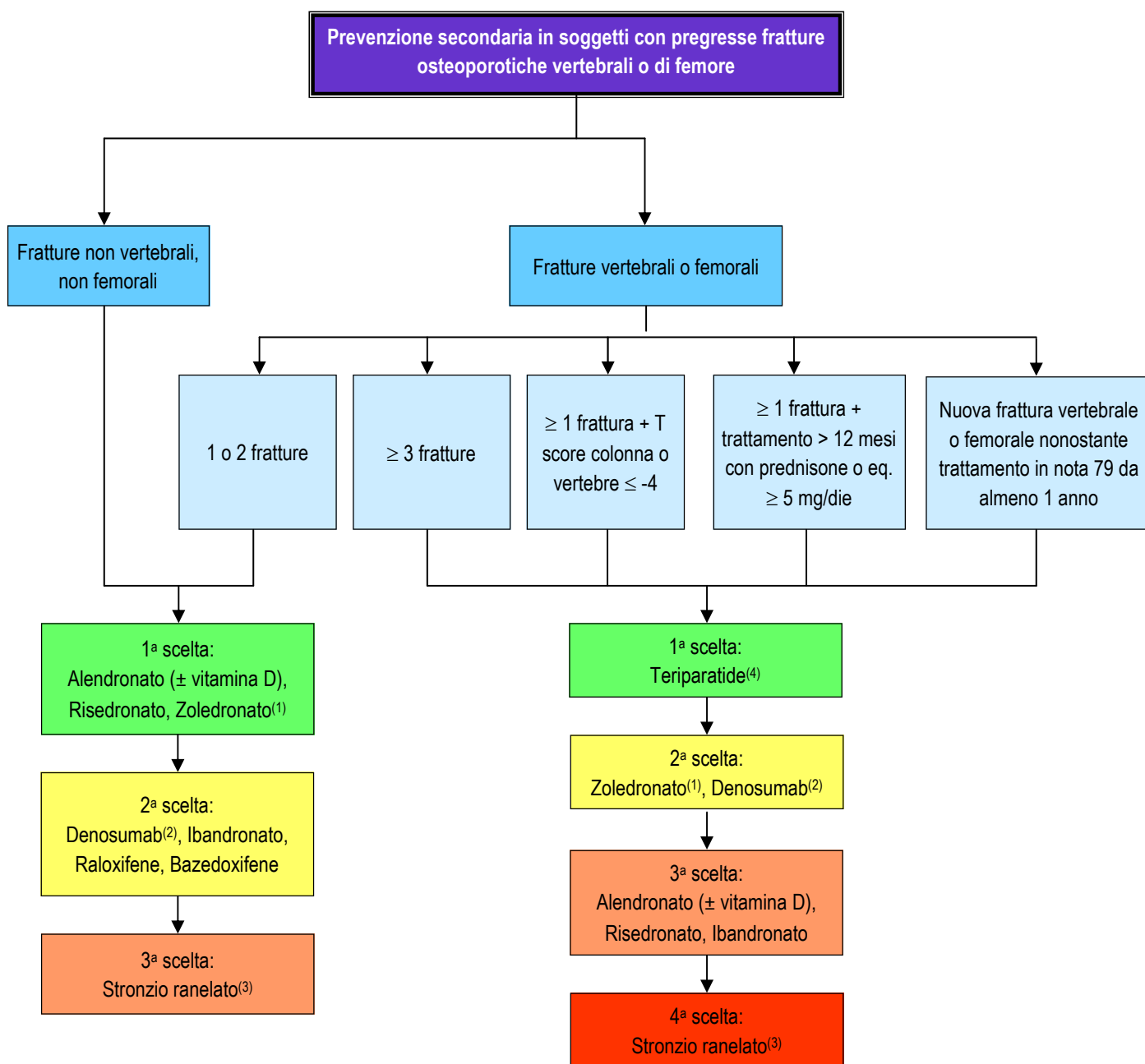
In tutti i pazienti con osteoporosi dovrebbero essere adottate le stesse metodologie. Tuttavia, la tipologia dei test clinici e biologici dipenderà dalla severità della malattia, dall'età di presentazione e dalla presenza o assenza di fratture vertebrali. Gli scopi della storia clinica, dell'esame obiettivo e dei test clinici sono di:



- escludere una malattia che simuli l'osteoporosi (ad es. osteomalacia);
- identificare la causa dell'osteoporosi e dei fattori predisponenti;
- valutare il rischio di fratture successive;
- esaminare il rischio di caduta;
- selezionare la terapia medica più appropriata;
- effettuare le misurazioni di base per il successivo monitoraggio del trattamento.

Q5

Quando sono rimborsabili i farmaci per l'osteoporosi in prevenzione secondaria?











**Legenda:**

- (1) Zoledronato, al dosaggio da 0,05 mg/mL (Aclasta), è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.
- (2) Denosumab è prescrivibile dai MMG su Piano Terapeutico, rinnovabile (durata 12 mesi) da parte di Centri individuati dalla Regione (v. Q8).
- (3) Il ranelato di stronzio è prescrivibile dai MMG su Piano Terapeutico, rinnovabile (durata 12 mesi) da parte di Centri individuati dalla Regione (v. Q8). Per il suo particolare profilo rischio/beneficio, la prescrizione di ranelato di stronzio va riservata ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche.
- (4) Teriparatide è prescrivibile dai MMG su Piano Terapeutico, rinnovabile (durata 6 mesi, prolungabile di ulteriori 6 mesi per non più di altre tre volte - per un totale complessivo di 24 mesi) da parte di Centri individuati dalla Regione (v. Q8).

### Note per la prevenzione secondaria.

1. L'impatto clinico ed economico di una frattura varia in funzione della sua sede. Le fratture diverse da quelle vertebrali o femorali non sono gravate da costi e disabilità importanti. Le fratture vertebrali sono associate a una riduzione sia della qualità sia dell'aspettativa di vita, mentre una frattura femorale è potenzialmente invalidante e aumenta in maniera sostanziale anche la mortalità.
2. La frattura vertebrale si manifesta come una deformazione del corpo vertebrale per riduzione di una delle sue altezze, oltre un certo valore soglia, senza evidenza di una discontinuità dell'osso. La lettura qualitativa dei radiogrammi consente spesso di identificare tre diversi tipi di fratture vertebrali: a cuneo anteriore, biconcava e a collasso totale. 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%, v. Tabella 1).

**Tabella 1. Valutazione semiquantitativa delle fratture vertebrali secondo Genant**

Grado				Altezze vertebrali
0				Normali
0,5				Borderline
	<b>A cuneo</b>	<b>Biconcava</b>	<b>Collasso</b>	
1				Fratture lievi Riduzione del 20-25%
2				Fratture moderate Riduzione del 26-40%
3				Fratture gravi Riduzione superiore al 40%

3. L'efficacia anti-fratturativa di tutti i farmaci in Nota 79 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. 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.

**Q6**

**Quando considerare il passaggio ad un altro farmaco?**

Il passaggio dalla prima scelta alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente, oppure, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Anche l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o femorale durante il trattamento con farmaci della nota da almeno un anno può giustificare il passaggio ad altra categoria terapeutica.

**Q7**

**Quale è la durata ottimale della terapia con bifosfoati?**

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.

## Q8 Quali sono e modalità di prescrizione e dispensazione dei farmaci?

Nella *Tabella 2* sono riportate le principali modalità per la prescrizione dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi.

**Tabella 2. Modalità di prescrizione e di distribuzione dei farmaci**

Farmaco	Classe rimborsabilità	Modalità distribuzione	Prescrizione MMG su PT	Durata PT
Alendronato, Risedronato e Ibandronato	Classe A, nota 79	Farmacia convenzionata	-	-
Raloxifene, Bezedoxifene	Classe A, nota 79	Farmacia convenzionata	-	-
Ranelato di stronzio (Osseor®, Protelos®)	Classe A, nota 79	Farmacia convenzionata	<u>Si</u> (PT Centri ULSS 16: Lungodegenza; AOP: Cl. Geriatrica, Cl. Medica 1, Endocrinologia e Reumatologia)*	12 mesi
Teriparatide (Forsteo®)	Classe A, nota 79	DPC/Farmacia ospedaliera	<u>Si</u> (PT Centri ULSS 16: lungodegenza; AOP: Cl. Geriatrica, Cl. Medica 1, Endocrinologia e Reumatologia)*	6 mesi (rinnovabile per un massimo di 24 mesi)
Denosumab (Prolia®)	Classe A, nota 79	DPC/Farmacia ospedaliera	<u>Si</u> (PT da parte di reumatologi, endocrinologi, internisti, geriatri e nefrologi di strutture pubbliche o convenzionate)	12 mesi (prescrizione di 1 fiala ogni 6 mesi) Registro AIFA
Zolendronato (Aclasta®)	Classe H/RNRL	Farmacia ospedaliera	-	-

(\*) limitatamente a specialisti in: reumatologia, endocrinologia, medicina interna, geriatria

## Q9 Quale è il costo di bifosfonati, SERM e ranelato di stronzio?

Nella *Tabella 3* sono riportati i costi/anno limitatamente a bifosfonati, SERM e ranelato di stronzio. A questo proposito si sottolinea il minor costo del risedronato tra tutti i bifosfonati.

⇒ Si precisa che l'alendronato è disponibile in commercio anche in associazione con la vitamina D ma l'unico studio comparativo condotto con questa associazione, in soggetti non vitamina D-carenti, non ha dimostrato alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

**Tabella 3. Confronto del costo/anno di bifosfonati, SERM e ranelato di stronzio (fonte Farmadati agg. 02/08/2015)**





REGIONE DEL VENETO

**DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE POLITICHE DEL FARMACO**

*Direttore. dr.ssa A.M. Grion*



**Azienda Ospedaliera - Azienda U.L.S.S. n. 16 - Padova**

S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - via Berchet 10 Padova  
☎ 049/821.5116 - 049/821.5101 - 📠 049/821.5105

**10 AGO. 2015**

Prot ULSS 16 n. 64988

Padova,

Tit. X/Class. 9/Fasc. \_\_\_\_/Anno \_\_\_\_

Ai Sig. MMG dell'ULSS 16 di Padova

Ai Direttori del Distretto n° 1, 2 e 3

Ai Direttori delle UU.OO. dell'Ospedale S. Antonio

Ai Direttori delle UU.OO. dell'Osp. di Piove di Sacco

Ai Direttori delle UU.OO. dell'AOP

Al Direttore del Complesso SS ai Colli

Ai Direttori delle Case di Cura dell'ULSS 16

Al Responsabile della S.S. Continuità Assistenziale

e p.c. Al Direttore Sanitario dell'ULSS 16

Dott. Domenico Scibetta

Al Direttore sanitario dell'AOP

Dott. Danele Donato

Alla Direzione Medica dell'Osp. S. Antonio

Alla Direzione Medica Ospedale Piove di Sacco

Al Direttore della S.C. Farmacia Ospedaliera

Dr.ssa Mariangela Michieli

Al Direttore dell'UOC Farmacia AOP

Dr.ssa Elisabetta Di Lenardo

Ai Sigg. Titolari e Direttori delle Farmacie Private e Pubbliche dell'Azienda ULSS 16

LORO SEDI

**Oggetto: invio aggiornamento nota n. 79 (farmaci utilizzati nell'osteoporosi)**

Con Determinazione AIFA n. 589 del 14.05.2015 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha provveduto a modificare la Nota 79.

A questo proposito si invia alle SS.LL. il documento "Aggiornamento Nota AIFA n. 79: farmaci impiegati nell'osteoporosi" che sintetizza ed integra le disposizioni nazionali e regionali in tema di rimborsabilità dei farmaci a carico del SSN attraverso uno schema di "Domanda e Risposta (Q)". Si precisa che il documento è accessibile anche dal sito internet [www.ulss16.padova.it](http://www.ulss16.padova.it), seguendo il percorso: Servizi Sovradistrettuali ⇒ Assistenza Farmaceutica Territoriale ⇒ Informazioni dal Servizio Farmaceutico Territoriale.

Rispetto alle versioni precedenti, le principali novità apportate dal nuovo testo della Nota 79 possono essere così riassunte:

1. enfaticizzazione dell'importanza di perseguire e mantenere adeguati stili di vita per la prevenzione dell'osteoporosi (Q1);
2. importanza della valutazione densitometrica, con tecnica DXA, che deve essere effettuata presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN (Q3);
3. chiara individuazione delle caratteristiche dei pazienti da sottoporre a trattamento farmacologico sia nel sesso maschile che femminile (Q4 e Q5);
4. presenza di due distinti algoritmi, di facile lettura, rispettivamente per il trattamento dell'osteoporosi in prevenzione primaria e secondaria rimborsato dal SSN (Q4 e Q5);
5. individuazione dei criteri per il passaggio da una classe terapeutica ad un'altra (Q6) e durata della terapia con bifosfonati (Q7);
6. definizione esplicita della durata della terapia e delle modalità per la prescrizione dei farmaci specialistici (es. denosumab, teriparatide, ranelato di stronzio) (Q8).

Si precisa, inoltre, quanto segue:

- Ad oggi, tra la classe dei bifosfonati, il risedronato rappresenta il farmaco con un miglior profilo costo/efficacia per il SSN.
- È necessario motivare adeguatamente il paziente a perseguire la terapia al fine di evitare la presenza di "usi occasionali" che vanificano l'intervento farmacologico. In particolare, nell'ULSS 16 di Padova, si stima che l'11% dei pazienti in terapia con bifosfonati non sia aderente al trattamento.

Si chiede, infine, ai Direttori delle UU.OO. in indirizzo di dare massima diffusione del materiale al personale medico operante nella propria struttura, avendo cura di vigilare sulla corretta applicazione dei contenuti con particolare riferimento ai criteri che danno accesso alla rimborsabilità dei farmaci nell'ambito della nota 79.

Nel ringraziare per la collaborazione, si porgono distinti saluti.

IL DIRETTORE DEL  
DIP.TO INTERAZIENDALE  
POLITICHE DEL FARMACO  
*Dr.ssa A.M. Grion*

---

S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale  
Via Berchet n.10 – 35131 Padova  
Responsabile del procedimento: Dott. Umberto Gallo  
☎ 049/821.5116 – 049/821.5101 – 📠 049/821.5105  
e-mail: [umberto.gallo@sanita.padova.it](mailto:umberto.gallo@sanita.padova.it)