



REGIONE
PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE
E DELLO SPORT PER TUTTI

SEZIONE PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA
TERRITORIALE E PREVENZIONE

Servizio Politiche del Farmaco e
dell'Emergenza/Urgenza

AOO_152 / 3439 del 31.03.16
PROTOCOLLO USCITA

Alla cortese attenzione:

Direttori Generali delle AA. SS.LL. e AA.OO.
Rappresentanti Legali IRCCS ed E.E.
(e per il loro tramite ai Direttori dei Distretti,
Direttori Farmacie Ospedaliere)

Ai Direttori delle Aree Farmaceutiche -delle
AA.SS.LL.

Agli Ordini dei Medici delle Province
di BA, BT, BR, FG, LE, TA

Ai Rappresentanti delle
Organizzazioni sindacali MMG e PLS

Agli Ordini dei Farmacisti delle Province
di BA, BR, FG, LE, TA

Alla Federfarma Regionale
Alla Federfarma delle province
di BA, BT, BR, FG, LE, TA

Assofarm

Direttore Generale AReS
Ufficio PHT - AReS

Exprivia Healthcare It S.r.l.

Farmadati
Loro Sedi

Oggetto: nota AIFA 79. Chiarimenti

L'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA con Determinazione n. 589 del 14 maggio 2015, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 115/2015, che si allega, ha

www.regione.puglia.it

Servizio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza
Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5404951 - Fax: 080 5409521
mail: f.colasuonno@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it



pubblicato la nuova nota AIFA n. 79, che definisce i criteri di prescrizione e rimborsabilità a carico del SSN limitata a condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

- nella prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche (vertebrali o di femore/non vertebrali e non femorali);
- nella prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età \geq 50 anni a rischio elevato di frattura.

Si riportano i criteri di priorità sui trattamenti farmacologici in termini di modalità di impiego, compliance, sicurezza, appropriatezza e costo beneficio:

- prima di avviare una terapia farmacologica con le specialità medicinali in tutte le indicazioni e trattamenti è necessario un adeguato apporto di calcio e vit. D e idonei stili di vita (esercizio fisico, sospensione del fumo, eliminazione di condizioni ambientali);
- possibilità di trattamento con farmaci di I, II, III scelta in base a delle specifiche condizioni;
- possibilità di passaggio del trattamento dalla I scelta alla successiva in base alla presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente, termine del periodo massimo di trattamento consentito, pari ad un anno, nel caso della teriparatide;
- il rispetto del criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%);
- 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;
- la prescrizione e somministrazione del farmaco a base del p.a. Zolendronato solo in strutture ospedaliere o convenzionate (U.O./Serv. Osp./Amb. Osp di oncologia, ematologia, medicina interna, urologia e radioterapia), la dispensazione tramite le farmacie pubbliche ospedaliere e territoriali;
- la prescrizione del farmaco a base del p.a. Denosumab (60 mg) tramite i registri AIFA solo in strutture individuate dalla regione (D.D. 389/2013 e nota prot. AOO/152/7897 del 22.05.2015), la dispensazione tramite il canale DPC.



REGIONE
PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE
E DELLO SPORT PER TUTTI

SEZIONE PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA
TERRITORIALE E PREVENZIONE

Servizio Politiche del Farmaco e
dell'Emergenza/Urgenza

- la prescrizione su diagnosi e piano terapeutico (PT) del farmaco a base del p.a. Ranelato di Stronzio solo in strutture ospedaliere o convenzionate (nota prot. AOO/152/172 del 08.01.2014 U.O./Serv. Osp./Amb. di medicina interna, reumatologia, geriatria e endocrinologia);
- la prescrizione su diagnosi e piano terapeutico (PT) del farmaco a base del p.a. teriparatide solo in strutture ospedaliere o convenzionate (DGR 20/2009 e s.m.i. U.O./Serv. Osp./Amb. di ortopedia, fisioterapia, medicina interna, reumatologia, geriatria e endocrinologia).

Vista la specificità della indicazione terapeutica per la cura "dell'osteoporosi", per le specialità medicinali con PT/Schede AIFA (Denosumab, Ranelato di Stronzio e teriparatide), al fine di porre gli operatori sanitari preposti ad un attento monitoraggio, **si rammenta che gli stessi devono essere contestualmente redatti sui sistemi informatici AIFA ed EDOTTO con il successivo inoltro ai distretti di appartenenza dei pazienti.**

L'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA con successiva Determinazione n. 1490 del 18 novembre 2015, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 279/2015, che si allega, ha definito il regime di fornitura e dei prescrittori delle specialità a base di acido Zolendronico, denosumab, acido ibandronico e pamidronato. Inoltre, per la sola specialità medicinale a base di denosumab da 60 mg sottoposta a registro AIFA, preso atto che sono stati già individuati i centri prescrittori, al fine della continuità terapeutica, al momento si intende avvalersi degli stessi di cui alla precitata D.D. 389/2013 e nota prot. AOO/152/7897 del 22.05.2015Si.

Alle Direzioni Aziendali in indirizzo si chiede di dare la massima diffusione a tutti gli operatori interessati per un monitoraggio **dell'appropriatezza prescrittiva, aderenza alla terapia e governo della spesa farmaceutica.**

AP/

Il Funzionario Ser. Politiche del Farmaco

dott. Francesco Colasuonno

Il Dirigente di Servizio

dott.ssa Mariangela Lomastro

Il Responsabile AP

dott. Pietro Leoci

www.regione.puglia.it

Servizio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5404951 - Fax: 080 5409521

mail: f.colasuonno@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it

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)			
a	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.			
b	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%).			
c	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.			
d	Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.			
e	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.			
f	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.			
g	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.

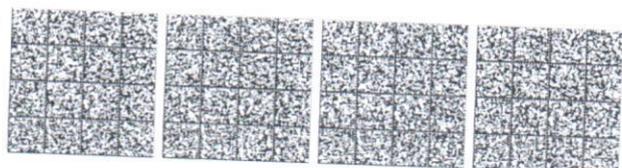
Prima di avviare un trattamento farmacologico dell'osteoporosi vanno inoltre praticati gli accertamenti appropriati di diagnostica differenziale (4) ed escluse eventuali forme secondarie, che potrebbero beneficiare della sola rimozione della causa primitiva.

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 comorbilità 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.

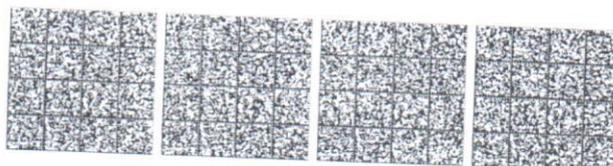
Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in *trials* controllati e randomizzati per alendronato, risedronato, zoledronato, ranelato di stronzio e denosumab, ai quali pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del *trials* era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti 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.

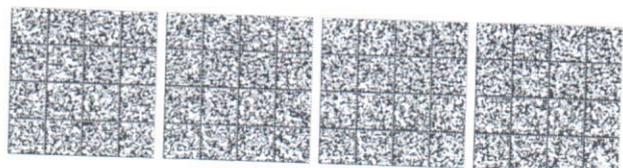
Con l'uso, specie se prolungato, di bisfosfonati o con quello di denosumab sono state segnalate raramente fratture del femore in sedi atipiche (sottotrocanteriche o diafisarie). Si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso 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, basedoxifene) 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.

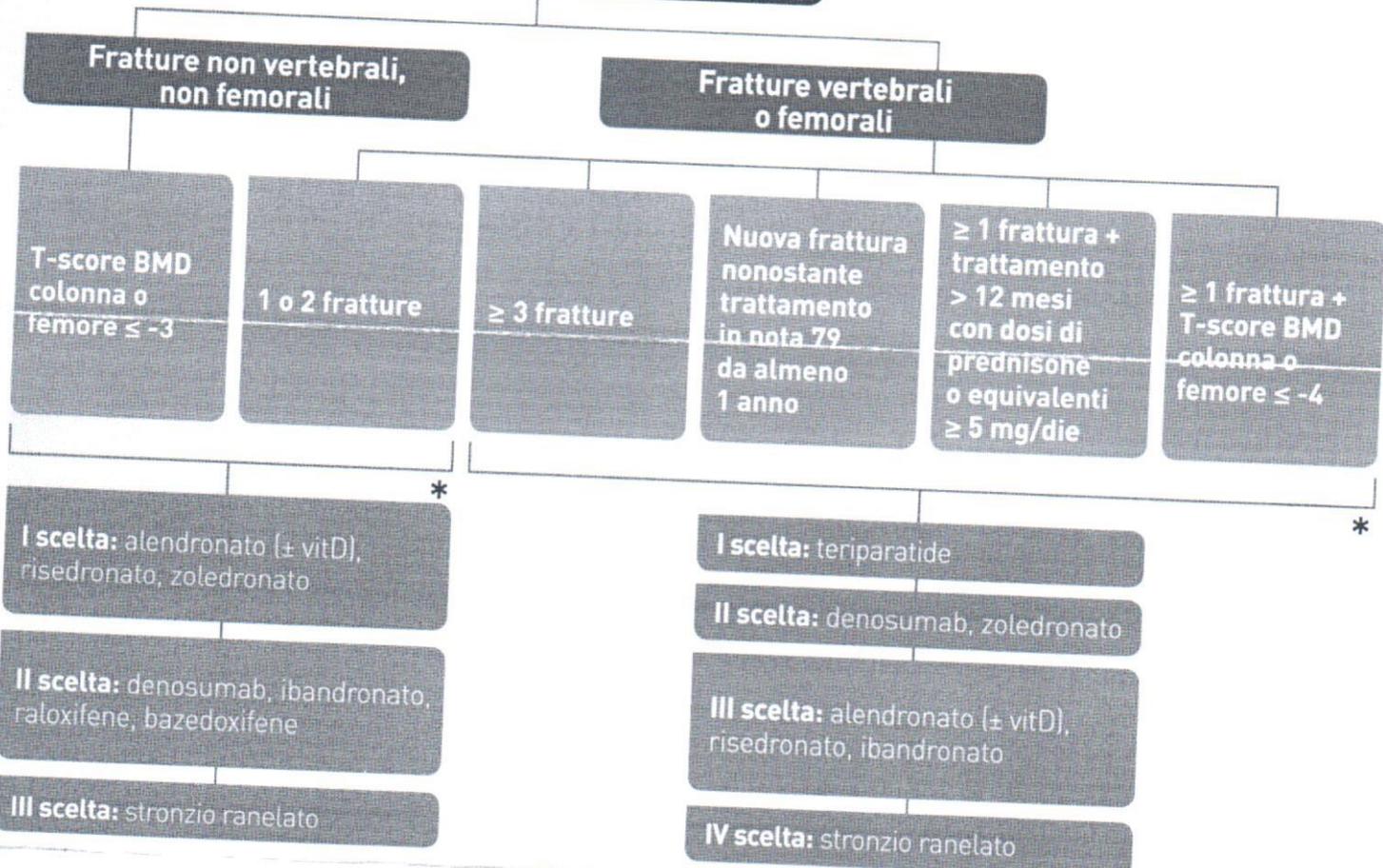
Il trattamento cronico con teriparatide provoca in alcuni modelli animali la comparsa di osteosarcomi. Anche se i dati di farmacovigilanza finora disponibili sembrano escludere tale possibilità nell'uomo, ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità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

Bibliografia

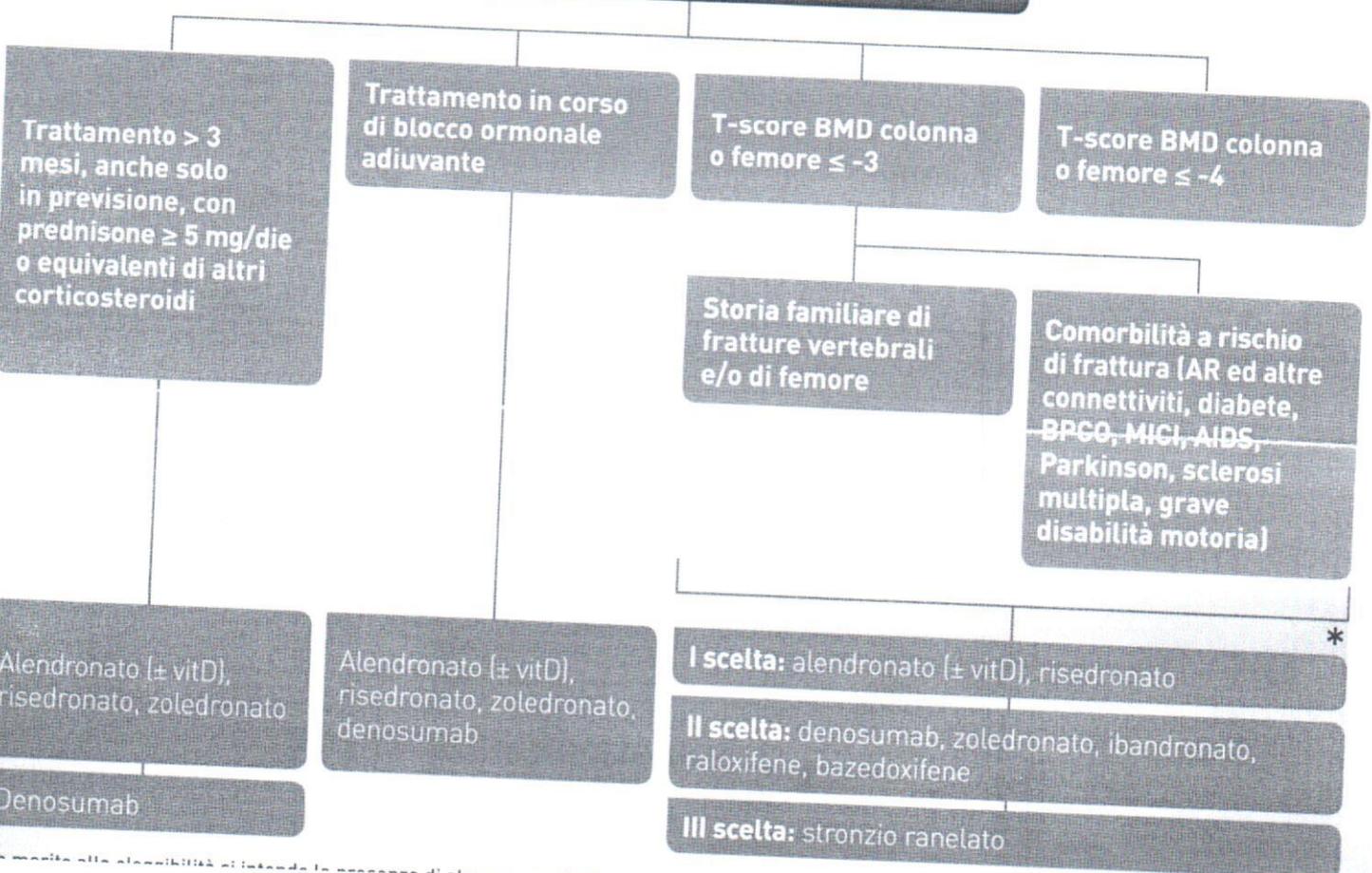
1. Adami S et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo*. 2011;63:129-47
2. Adami S, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:239-44.
3. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in 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 (SIOMMMS); 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.



Prevenzione secondaria in pazienti con pregresse fratture osteoporotiche⁴



Prevenzione primaria in donne in menopausa o maschi ≥ 50 anni con rischio di frattura elevato⁴



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 18 novembre 2015

Definizione del regime di fornitura e dei prescrittori per i medicinali a base di acido zoledronico, denosumab, acido ibandronico e pamidronato. (Determina n. 1490/2015). (15A08880)

(GU n.279 del 30-11-2015)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante la «Riforma dell'organizzazione del Governo, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

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: «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: «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»;

Visto il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal Consiglio di amministrazione dell'Agenzia con delibera del 6 novembre 2014, n. 41, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale e' stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 22 del 28 gennaio 2015;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e s.m.i.;

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

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 e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «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 e s.m.i., ed in particolare il Titolo VI, rubricato «Classificazione dei medicinali ai fini della fornitura»;

Ritenuto opportuno procedere all'armonizzazione dei regimi di fornitura di tutti i medicinali a base di acido zoledronico, denosumab, acido ibandronico, pamidronato (sia per i medicinali originatori che per i medicinali generici), nonché dei relativi prescrittori;

Visto il relativo parere espresso dalla commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 13 e 14 settembre 2015;

Vista la nota 79, così come modificata con la determinazione AIFA n. 589 del 14 maggio 2015, che ha sostituito il testo della nota 79, di cui alla determinazione AIFA del 7 giugno 2011

Determina:

Art. 1

Definizione del regime di fornitura e dei prescrittori per i medicinali a base di acido zoledronico, denosumab, acido ibandronico e pamidronato

Il regime di fornitura dei medicinali a base di acido zoledronico, denosumab, acido ibandronico, pamidronato, nonché l'elenco dei relativi prescrittori, è definito nei termini seguenti:

1. Acido zoledronico 5 mg soluzione per infusione
 - a. fino a 4 unità (sacche o flaconcini): RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo e ortopedico;
 - b. unità superiori a 4: OSP.
2. Acido zoledronico 4 mg soluzione per infusione
 - a. fino a 4 unità (sacche o flaconcini): RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo, ematologo, internista, ortopedico, urologo e radioterapista;
 - b. unità superiori a 4: OSP.
3. Denosumab 60 mg soluzione iniettabile
RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo e oncologo.
4. Denosumab 120 mg soluzione iniettabile
RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo, ortopedico, urologo e radioterapista.
5. Acido ibandronico 50 mg compresse
RNRL su prescrizione di centro ospedalieri o di specialisti oncologo, internista, ortopedico e radioterapista
6. Pamidronato 3 mg - 6 mg - 9 mg soluzione per infusione
 - a. fino a 4 unità (sacche o flaconcini): RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti oncologo, ematologo, internista, ortopedico e radioterapista;
 - b. unità superiori a 4: OSP.

Art. 2

Applicabilità nota 79

Resta fermo quanto previsto nella Nota 79, di cui alla determinazione AIFA n. 589 del 14 maggio 2015.

Art. 3

Stampati

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con

gli stampati, così come precedentemente autorizzati da questa Amministrazione, con le sole modifiche necessarie per l'adeguamento alla presente determinazione.

In ottemperanza all'art. 80 commi 1 e 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i. il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il Titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Art. 4

Disposizioni finali

La presente determinazione sarà pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, ed entrerà in vigore il giorno successivo alla pubblicazione.

Roma, 18 novembre 2015

Il direttore generale: Pani