

**La patologia  
osteometabolica  
territoriale  
nel 2020**



**17 18** 2021  
**settembre**

**Bonus Pastor**  
via Aurelia, 208 - Roma



# Real practice (algoritmi e note) nel territorio

*Dott.ssa Maria Rosaria Chiossi*  
*Specialista in Endocrinologia*  
*Libera Professione Sedi Marilab e Lifebrain*

RESPONSABILE SCIENTIFICO  
**Renato Pastore**

*(Endocrinologia, Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma)*



# PRESCRIZIONE

# RIMBORSABILITA'

# APPROPRIATEZZA



RESPONSABILE SCIENTIFICO  
Renato Pastore  
(Endocrinologia, Farmacoterapia, sede Tiburtina, Roma)

# RIMBORSABILITÀ PRESCRIZIONE

5 Giugno 2021

MEF - Ragioneria Generale dello Stato

## Prescrizione

Per quanto riguarda la prescrizione, i medicinali si suddividono in cinque categorie:

1. Medicinali senza obbligo di ricetta
2. Medicinali soggetti a prescrizione medica
3. Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta
4. Medicinali soggetti a ricetta medica speciale
5. Medicinali soggetti a prescrizione limitativa

mobilità degli assistiti tra regioni, argomento strettamente collegato a ciò  
*Ministero della Salute ([www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it))*  
che è già stato realizzato per la ricetta elettronica farmaceutica, parte  
integrante di tale processo di informatizzazione.



# APPROPRIATEZZA

Termine utilizzato la prima volta in ambito sanitario nel 1998 nella seguente citazione:

*“L’ampia variabilità nella risposta assistenziale rinvia a problemi di appropriatezza nell’utilizzazione delle risorse e a potenziali iniquità nell’accesso e nella utilizzazione dei servizi sanitari”*

*Piano Sanitario Nazionale 1998-2000*

*“Un determinato intervento sanitario viene indicato come appropriato se il beneficio atteso in termini di salute è superiore ai possibili effetti negativi previsti, con un margine sufficiente a giustificarne la scelta”*

*OMS 2000*



**Rapporto rischio/beneficio:  
elemento cardine di ogni atto terapeutico**



# APPROPRIATEZZA

Il Codice di Deontologia Medica, anche se non cita espressamente il termine appropriatezza, vi fa esplicito riferimento in due articoli:

*“Il medico agisce secondo il principio di efficacia delle cure nel rispetto dell’autonomia della persona tenendo conto dell’uso appropriato delle risorse”*

*Articolo 6 – Codice di Deontologia Medica*

*“Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell’uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità”*

*Articolo 13 – Codice di Deontologia Medica*

# NOTE AIFA

- Nate nel 1993 con l'istituzione del “Nuovo Prontuario Terapeutico del SSN”
- Sono uno strumento regolatorio che definisce alcuni ambiti di rimborsabilità dei farmaci senza interferire con la libertà di prescrizione del medico.
- Rappresentano delle indicazioni che ogni medico deve obbligatoriamente rispettare per poter prescrivere alcuni farmaci a carico del SSN.
- Hanno la finalità di garantire ai cittadini un uso appropriato dei farmaci promuovendo, tra i medici e tra i pazienti, l'impiego corretto dei medicinali secondo prove di efficacia consolidate.

*Determina AIFA n 1533/2019 del 26.10.2019*



# NOTE AIFA

Le Note tenderanno a favorire quindi la **rimborsabilità** nelle sole condizioni rilevanti in un'ottica di Sanità Pubblica.

Le Note **NON** sono una restrizione della libertà del medico di prescrivere secondo scienza e coscienza, ma sono uno strumento di **adeguatezza terapeutica**.

Richiamano l'attenzione del medico sul fatto che un determinato farmaco ha una o più indicazioni scientificamente riconosciute in tutta la popolazione o solo in alcune tipologie di pazienti e che il SSN si fa carico di rimborsare la spesa solo in tali circostanze.



## Le Note NON equivalgono alle Linee Guida

### Linee Guida



### Note AIFA





SERIE GENERALE

GAZZETTA  UFFICIALE  
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

30-3-2017

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

*Serie generale - n. 75*

DETERMINA 14 marzo 2017.

**NOTA 79**



## 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 <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
1-2 fratture <sup>b</sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
≥ 3 fratture	Teriparatide <sup>g</sup>	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup>	Alendronato (± vit. D), Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato <sup>f</sup>
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore <sup>e</sup> ≤ -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 <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
---------------------------------	--	---	--------------------------------

*Determinazione AIFA n 446-2017 del 14.03.2017*



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

Condizione	I scelta <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisione equivalente $\geq 5$ mg/die	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> , Denosumab <sup>e</sup>	-----	-----
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -4$			
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -3$ + 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,	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato,	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup> , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>

*Determinazione AIFA n 446-2017 del 14.03.2017*

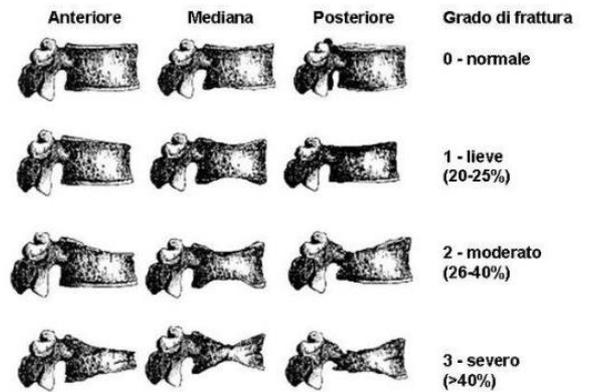


# NOTA 79

La **prescrizione a carico del SSN** è limitata alle seguenti osteoporotica:

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

CALCOLO GRAVITÀ FRATTURA VERTEBRALE SEC. GENANT		
Entità frattura	Riduzione altezza corpi vertebrali sec-. GENANT	Nota 79 Riduzione di altezza rispetto a vertebre adiacenti (muro posteriore della stessa vertebra o della prima vertebra integra sottostante)
LIEVI	20-25%	25 – 35%
MODERATE	> 25 < 40%	> 35 < 50%
SEVERE	> 40%	> 50%



Ripreso da: Genant HK, J Bone Miner Res 1993; 8: 1137-1148

<b>Condizione</b>
1-2 fratture <sup>b</sup>
≥ 3 fratture

<sup>b</sup> Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di

almeno una delle altezze vertebrali)

<sup>c</sup> 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.

in caso di nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno

Determinazione AIFA n 446-2017 del 14.03.2017



# 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 non vertebrali e non femorali**

+ T-score colonna o femore $\leq -3$	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
--------------------------------------	---	---	--------------------------------

*Determinazione AIFA n 446-2017 del 14.03.2017*

<b>a</b>	Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di
<b>g</b>	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.

Condizione	Trattamento I scelta <sup>a</sup>
1-2 fratture <sup>b</sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,
≥ 3 fratture	Teriparatide <sup>e</sup>
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore <sup>e</sup> ≤ -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	

# NOTA 79

<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, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo,
<u>d</u>	Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.

Condizione	Trattamento I scelta <sup>a</sup>	II scelta
1-2 fratture <sup>b</sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene
≥ 3 fratture	Teriparatide <sup>g</sup>	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup>
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore <sup>c</sup> ≤ -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		

# NOTA 79

**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.

Condizione	Trattamento I scelta <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
1-2 fratture <sup>b</sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
≥ 3 fratture	Teriparatide <sup>g</sup>	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato <sup>f</sup>
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore <sup>c</sup> ≤ -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			

# NOTA 79

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci

Condizione	Trattamento I scelta <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
1-2 fratture <sup>b</sup>	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene,	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
$\geq 3$ fratture	Teriparatide <sup>g</sup>		Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato, bandronato Stronzio ranelato <sup>f</sup>
$\geq 1$ frattura + T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -4$			
$\geq 1$ frattura + trattamento $> 12$ mesi con prednisone o equivalenti $\geq 5$ mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			
o non vertebrali e non femorali			
+ T-score colonna o femore $\leq -3$	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>

**Ibandronato**  
*È stata dimostrata una riduzione del rischio di fratture vertebrali; non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture del collo del femore.*

**a** Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di

**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, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo e specialista in medicina fisica e riabilitativa), Universitari o delle Aziende Sanitarie.

almeno un anno con i farmaci della classe precedente.

Condizione	I scelta <sup>a</sup>
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente $\geq 5$ mg/die	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> , Denosumab <sup>e</sup>
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -4$	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato,
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -3$ + almeno una delle seguenti condizioni:  1) Familiarità per fratture di vertebre o femore  2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, parkinson,	
sclerosi multipla, grave disabilità motoria)	



**NO negli uomini SOTTO I 50 ANNI**



**< 50 anni**

# NOTA 79

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

Condizione	I scelta <sup>a</sup>	II scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisione equivalente $\geq 5$ mg/die	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	denosumab
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> , Denosumab <sup>e</sup>	-----
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -4$	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato,	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup> , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -3$ + almeno una delle seguenti condizioni:  1) Familiarità per fratture di vertebre o femore  2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, parkinson,		
sclerosi multipla, grave disabilità motoria)		

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.

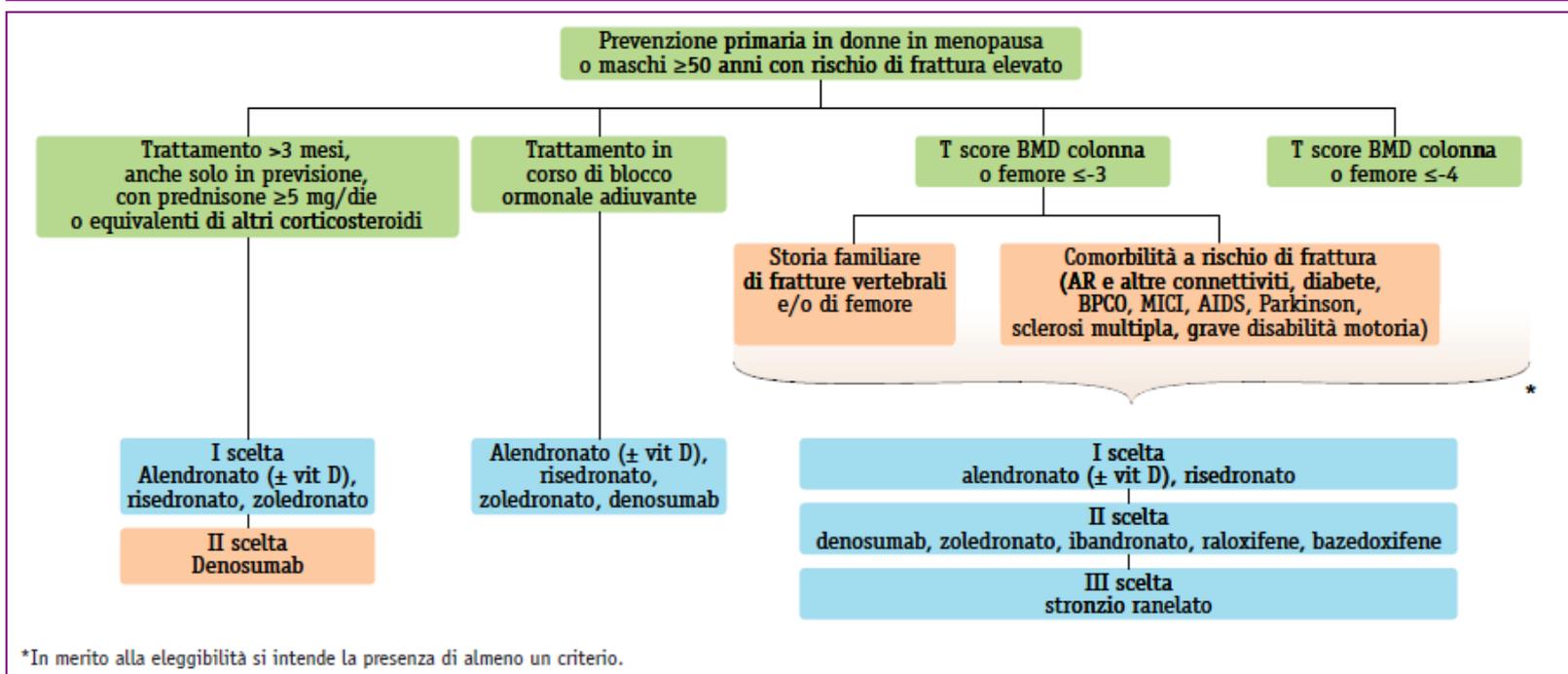
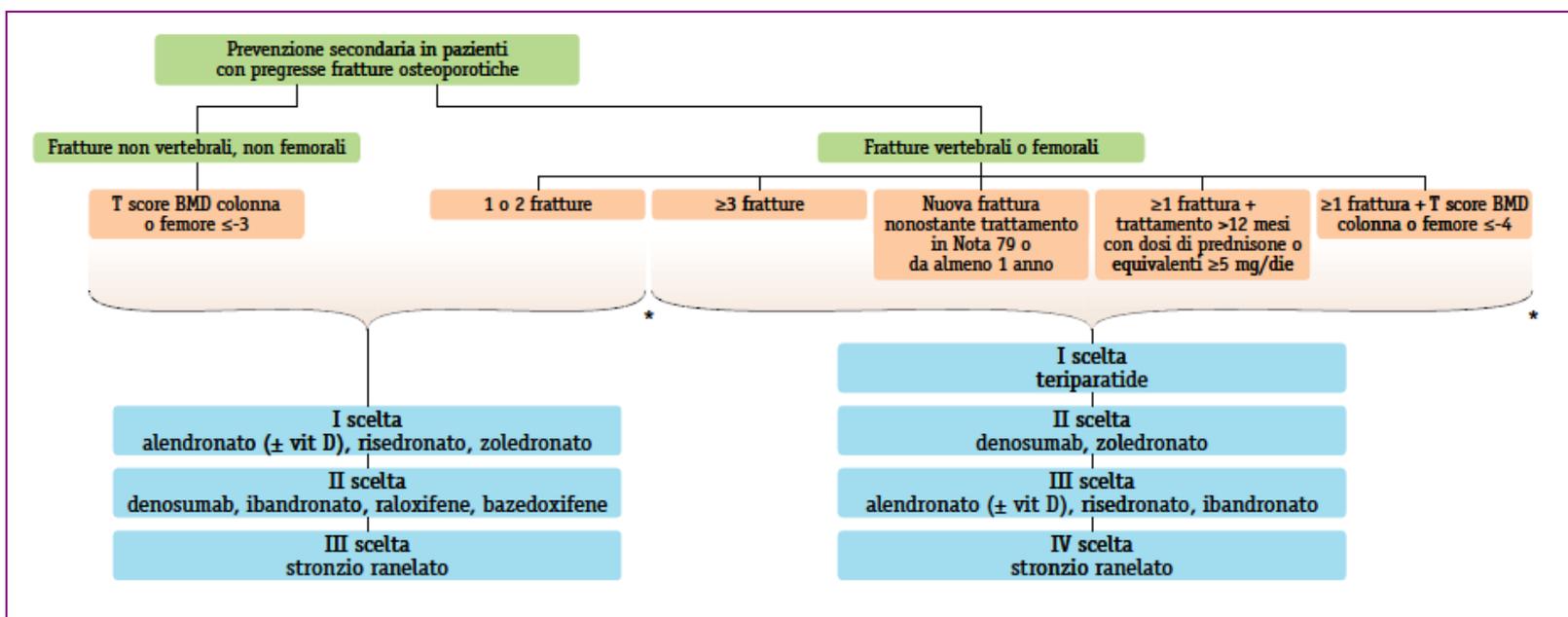
Condizione	I scelta <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente $\geq 5$ mg/die	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato ( $\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> , Denosumab <sup>e</sup>	-----	-----
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -4$	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato,	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup> , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -3$ + almeno una delle seguenti condizioni:  1) Familiarità per fratture di vertebre o femore  2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, parkinson,			
sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			



## 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 principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici.

*Determinazione AIFA n 446-2017 del 14.03.2017*



\*In merito alla eleggibilità si intende la presenza di almeno un criterio.



SERIE GENERALE

GAZZETTA UFFICIALE  
DELLA REPUBBLICA ITALIANA



26-10-2019

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 252

Nota 96

# NOTA 96

correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia \*

- una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D
- malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto

\* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.



## NOTA 96

<p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- colecalciferolo</li><li>- colecalciferolo/Sali di calcio</li><li>- calcifediolo</li></ul>	<p>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione “<b>prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D</b>” nell’adulto (&gt;18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:</p> <p>Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici :</p> <p><b>indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• persone istituzionalizzate</li><li>• donne in gravidanza o in allattamento</li><li>• persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79)</li></ul> <p><b>previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• persone con livelli sierici di 25OHD &lt; 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)</li><li>• persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D</li><li>• persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell’ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all’inizio della terapia *</li><li>• una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D</li><li>• malattie che possono causare malassorbimento nell’adulto</li></ul> <p>* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.</p>
---	---

*Determina AIFA n 1533/2019 del 26.10.2019*



## Evidenze disponibili

L'apporto supplementare di vitamina D è uno dei temi più dibattuti in campo medico, fonte di controversie e di convinzioni tra loro anche fortemente antitetiche.

Gli studi "storici" hanno concluso in modo decisivo a favore dell'efficacia della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento di rachitismo ed osteomalacia (Mozolowski W 1939).

Studi più recenti e le meta-analisi che li includono, depongono a favore di una modesta riduzione del rischio di frattura delle dosi di vitamina D3 > 800 UI/die (specialmente se in associazione ad un apporto di calcio >1,2 g/die). Tra i vari studi inclusi nelle meta-analisi il peso maggiore spetta a quelli realizzati in ospiti di strutture protette mentre considerando solo popolazioni non istituzionalizzate, viventi in autonomia, la riduzione di rischio legata alla somministrazione di vitamina D risulta non significativa. (Trivedi DP et al. 2003, Bischoff-Ferrari HA et al. 2005, Bischoff-Ferrari HA et al 2012, Bolland MJ et al. 2014, Zhao JG et al 2017, USPSTF 2018, Bolland MJ et al. 2018). Tale effetto protettivo sul rischio di frattura negli ospiti delle strutture protette è la spiegazione più accreditata per giustificare il lieve effetto sulla riduzione di mortalità riscontrato in una revisione Cochrane nelle persone trattate con vitamina D (Bjelakovic G, 2014).

*Determina AIFA n 1533/2019 del 26.10.2019*



Diversi studi osservazionali hanno riportato in varie situazioni patologiche (cardiopatie, neoplasie, malattie degenerative, metaboliche respiratorie etc.) peggiori condizioni di salute in popolazioni con bassi livelli di vitamina D, questo ha portato a valutare con opportuni studi sperimentali l'efficacia della supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di diverse patologie (soprattutto extrascheletriche). I risultati di trial clinici randomizzati (RCT) di elevata numerosità non hanno confermato tali ipotesi e hanno delineato in oncologia e cardiologia aree di documentata inefficacia della supplementazione con vitamina D (Lappe J et al. 2017, Khaw KT et al. 2017, Zittermann A et al. 2017, Manson JE et al. 2019, Urashima M et al. 2019). Nonostante l'impiego di dosi relativamente elevate (2.000 UI/die e 100.000 UI/mese) le popolazioni trattate non presentavano vantaggi in termini di eventi prevenuti rispetto ai trattati col placebo.

*Determina AIFA n 1533/2019 del 26.10.2019*



## Particolari avvertenze

Le principali prove di efficacia antifratturativa sono state conseguite utilizzando **colecalfiferolo** che risulta essere la molecola di riferimento per tale indicazione. La documentazione clinica in questa area di impiego per gli analoghi idrossilati è molto limitata e mostra per il calcitriolo un rischio di ipercalcemia non trascurabile. (Trivedi DP et al. 2003, Bischoff-Ferrari HA et al. 2005, Bischoff-Ferrari HA et al. 2012, Avenell A et al. 2014).

*Determina AIFA n 1533/2019 del 26.10.2019*



SERIE GENERALE

GAZZETTA  UFFICIALE  
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

26-10-2019

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 252

**Allegato 1. Guida alla misurazione della 25OHD e alla successiva prescrizione della Vitamina D**

Diagramma di flusso applicabile a persone > 18 anni per la determinazione della 25OH Vit D

La flowchart non è applicabile nelle seguenti condizioni per le quali è indicata una valutazione specialistica:

- insufficienza renale (eGFR<30 mmol/L),
- urolitiasi,
- ipercalcemia,
- sarcoidosi,
- neoplasie metastatiche, linfomi,

**NB: La determinazione dei livelli di 25OHD NON deve essere intesa come procedura di screening è NON è indicata obbligatoriamente in tutte le possibili categorie di rischio.**



- Esiste almeno un sintomo persistente fra quelli elencati suggestivo per carenza di vitamina D ?
  - Sintomi di osteomalacia come dolenzia in sedi ossee o dolore (anche pulsante) lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori; senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare (anche di grado elevato) soprattutto ai quadricipiti ed ai glutei con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante;
  - Dolori diffusi di lunga durata;
  - Propensione alle cadute immotivate.
- È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (ed es. antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.) oppure esiste una condizione di malassorbimento (ad es. fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc) ?
- Esiste una patologia ossea accertata (osteoporosi, osteomalacia o malattia di Paget) che può beneficiare dal trattamento con vitamina D oppure necessita di terapia remineralizzante?
- Esiste un riscontro di PTH elevato con calcemia normale o bassa?

SI

NO

È appropriata la prescrizione di una determinazione della 25(OH) D.  
 Nell'interpretazione dei risultati considerare che il laboratorio potrebbe NON condividere i medesimi intervalli di normalità.

La determinazione della 25(OH) D, NON è appropriata.

Livelli di 25 (OH) D		
0 – 12 ng/mL (0-30 nmol/L)	13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	>20 ng/mL (50 nmol/L)
Prescrizione di: colecalfiferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza)	Prescrizione di: colecalfiferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili.	Considerare altre possibili cause dei sintomi. Con l'eccezione di patologie ossee riconosciute, la supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN.
Prescrizione di: calcifediolo 1cps 2 volte al mese	Prescrizione di: calcifediolo 1cps/mese	

Verifica dei livelli della 25OH D a tre mesi nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza



1. Esiste almeno un sintomo persistente fra quelli elencati suggestivo per carenza di vitamina D ?
  - Sintomi di osteomalacia come dolenzia in sedi ossee o dolore (anche pulsante) lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori; senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare (anche di grado elevato) soprattutto ai quadricipiti ed ai glutei con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante;
  - Dolori diffusi di lunga durata;
  - Propensione alle cadute immotivate.
2. È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (ed es. antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.) oppure esiste una condizione di malassorbimento (ad es. fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc) ?
3. Esiste una patologia ossea accertata (osteoporosi, osteomalacia o malattia di Paget) che può beneficiare dal trattamento con vitamina D oppure necessita di terapia remineralizzante?
4. Esiste un riscontro di PTH elevato con calcemia normale o bassa?

↓ SI

↓ NO

La determinazione della 25(OH) D, NON è appropriata.

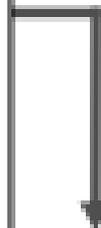


1. Esiste almeno un sintomo persistente fra quelli elencati suggestivo per carenza di vitamina D ?
  - Sintomi di osteomalacia come dolenza in sedi ossee o dolore (anche pulsante) lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori; senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare (anche di grado elevato) soprattutto ai quadricipiti ed ai glutei con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante;
  - Dolori diffusi di lunga durata;
  - Propensione alle cadute immotivate.
2. È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (ed es. antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.) oppure esiste una condizione di malassorbimento (ad es. fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc) ?
3. Esiste una patologia ossea accertata (osteoporosi, osteomalacia o malattia di Paget) che può beneficiare dal trattamento con vitamina D oppure necessita di terapia remineralizzante?
4. Esiste un riscontro di PTH elevato con calcemia normale o bassa?



È appropriata la prescrizione di una determinazione della 25(OH) D.

Nell'interpretazione dei risultati considerare che il laboratorio potrebbe NON condividere i medesimi intervalli di normalità.





È appropriata la prescrizione di una determinazione della 25(OH) D.  
 Nell'interpretazione dei risultati considerare che il laboratorio potrebbe NON condividere i medesimi intervalli di normalità.



Livelli di 25 (OH) D		
0 – 12 ng/mL (0-30 nmol/L)	13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	>20 ng/mL (50 nmol/L)
Prescrizione di: colecalciferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza)	Prescrizione di: colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili.	Considerare altre possibili cause dei sintomi. Con l'eccezione di patologie ossee riconosciute, <u>la supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN.</u>
Prescrizione di: calcifediolo 1cps 2 volte al mese	Prescrizione di: calcifediolo 1cps/mese	



Verifica dei livelli della 25OH D a tre mesi nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza



RESPONSABILE SCIENTIFICO  
Renato Pastore  
(Endocrinologia, Fondazione, sede Tiburtina, Roma)

La supplementazione con vitamina D, dopo la eventuale fase intensiva iniziale di 3 mesi, prevede:

- l'interruzione del trattamento a correzione avvenuta dei sintomi da carenza salvo ricomparsa degli stessi
- la prosecuzione per tutta la durata delle terapie remineralizzanti.
- la prosecuzione per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici etc.)
- la prosecuzione in caso di osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget

*Determina AIFA n 1533/2019 del 26.10.2019*



**REGIONE LAZIO**



**REGIONE  
LAZIO**

**Direzione:** SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

**Area:** FARMACI E DISPOSITIVI

## DETERMINAZIONE

N. 600683 del 28 GEN. 2020

Proposta n. 574 del 17/01/2020

**Oggetto:**

Recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa emersa nella riunione del 19 dicembre 2019 inerente "Vitamina D: Appropriatezza Diagnostica e Prescrittiva".



Gli argomenti trattati sono i seguenti:

- 1) **Analisi dei dati di spesa della vitamina D nella Regione Lazio nell'ultimo triennio;**
- 2) **Screening per il dosaggio della vitamina D: quando ed a chi? Definizione di soggetti a rischio di ipovitaminosi D;**
- 3) **Quali cut-off per la definizione di ipovitaminosi D alla luce della Nota AIFA 96? Analisi descrittiva delle più recenti linee guida/consensus nazionali ed internazionali;**
- 4) **Nota AIFA 96 e 79**
- 5) **Iповitaminosi D ed impatto sulle patologie muscolo-scheletriche;**
- 6) **Effetti extra-scheletrici della vitamina D: stato dell'arte ed appropriatezza prescrittiva;**
- 7) **Interazione tra vitamina D e farmaci potenzialmente in grado di limitarne l'assorbimento;**
- 8) **Modalità prescrittiva e diversa tipologia di assunzione della vitamina D: colecalciferolo, metaboliti mono e di-idrossilati.**

## QUALI CUT-OFF PER LA DEFINIZIONE DI IPOVITAMINOSI D?

Tabella 2. Interpretazione dei livelli sierici di vitamina D da parte di società scientifiche e istituti internazionali Interpretazione

nmol /L	ng/mL	SIOMMMS 	ES 	NAM 	AGS 	SACN 	NOS 	AFP 	AME 
< 25	<10	Grave carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza	Carenza	
25-50	10-20	Carenza	Carenza	Rischio di inadeguatezza <sup>2</sup>	Carenza	Sufficienza <sup>3</sup>	Rischio di inadeguatezza <sup>2</sup>	Rischio di inadeguatezza	Rischio di inadeguatezza
50-75	20-30	Insufficienza	Insufficienza	Sufficienza	A rischio di carenza	Sufficienza <sup>3</sup>	Sufficienza	Sufficienza	Sufficienza
75-125	30-50	Concentrazione desiderabile	Concentrazione desiderabile	Sufficienza	Concentrazione minima accettabile	Sufficienza <sup>3</sup>	Sufficienza	Sufficienza	Sufficienza
125-250	50-100	Possibile incidenza di eventi avversi	Concentrazione desiderabile	Possibile eccesso di eventi avversi	Possibile insorgenza di eventi avversi				
250-375	100-150	Possibile insorgenza di eventi avversi		Possibile incidenza di eventi avversi	Possibile insorgenza di eventi avversi				
>375	>150	Intossicazione		Tossicità					

## RACCOMANDAZIONI FINALI

I costi esorbitanti della prescrizione della vitamina D (colecalfiferolo) sono derivati, verosimilmente, da una erronea valutazione dei livelli di normalità della vitamina sierica e da una incongrua valutazione di tale DATO in soggetti non a rischio. Pertanto, va ricordato che:

- a) Lo screening di popolazione per il dosaggio della vitamina D non è raccomandato;
- b) Lo screening in soggetti con altre comorbidità (neoplasie, diabete, malattie autoimmuni, ecc.) non è consigliato a causa del ridotto valore clinico (evidenze non sufficienti a dimostrare che la prescrizione di vitamina D modifica il decorso di tali patologie);
- c) Il dosaggio della vitamina D è raccomandato solo in soggetti a rischio previsti dalla Nota 96, con la consapevolezza che l'eventuale prescrizione di vitamina D non è sempre in grado di migliorare i parametri osteometabolici (mineralometria ossea, riduzione del rischio di fratture, ecc.);
- d) Valori inferiori a 20 ng/ml in soggetti non a rischio non devono costituire carattere di allarme e motivo di prescrizione di alte dosi di vitamina D;
- e) Il colecalfiferolo è da preferire in caso di utilizzo con farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo in pazienti con osteoporosi. La sua assunzione preferibile è per via orale.
- f) Non sono consigliabili prescrizioni di micro e macro boli per l'assenza di evidenza clinica significativa e per la *safety* non ottimale (aumentato rischio di cadute);
- g) Le prescrizioni mensili di colecalfiferolo non aggiungono nessun vantaggio clinico alle prescrizioni giornaliere o settimanali e presentano un profilo di farmaco-economia estremamente sfavorevole, pertanto non sono consigliabili;
- h) Il calcifediolo assunto in capsule mensili può essere prescritto in condizioni di carenza di vitamina D ed, in particolare, è raccomandato nei soggetti in cui il range ottimale di vitamina D è raggiunto solo per dosi di colecalfiferolo 2 o 3 volte superiori ai dosaggi usuali (sindromi da malassorbimento, soggetti obesi, epatopatie ed utilizzo di farmaci che alterano la funzionalità di 25-idrossilasi CYP3A4). L'1-alfa calcidiolo ed il calcitriolo per la loro *safety* non ottimale dovrebbero essere impiegati solo in particolari contesti clinici, quali l'ipoparatiroidismo e l'insufficienza renale cronica.





# NOTA 96 – Monitoraggio andamento dei consumi della nota relativa alla Vitamina D

Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni  
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

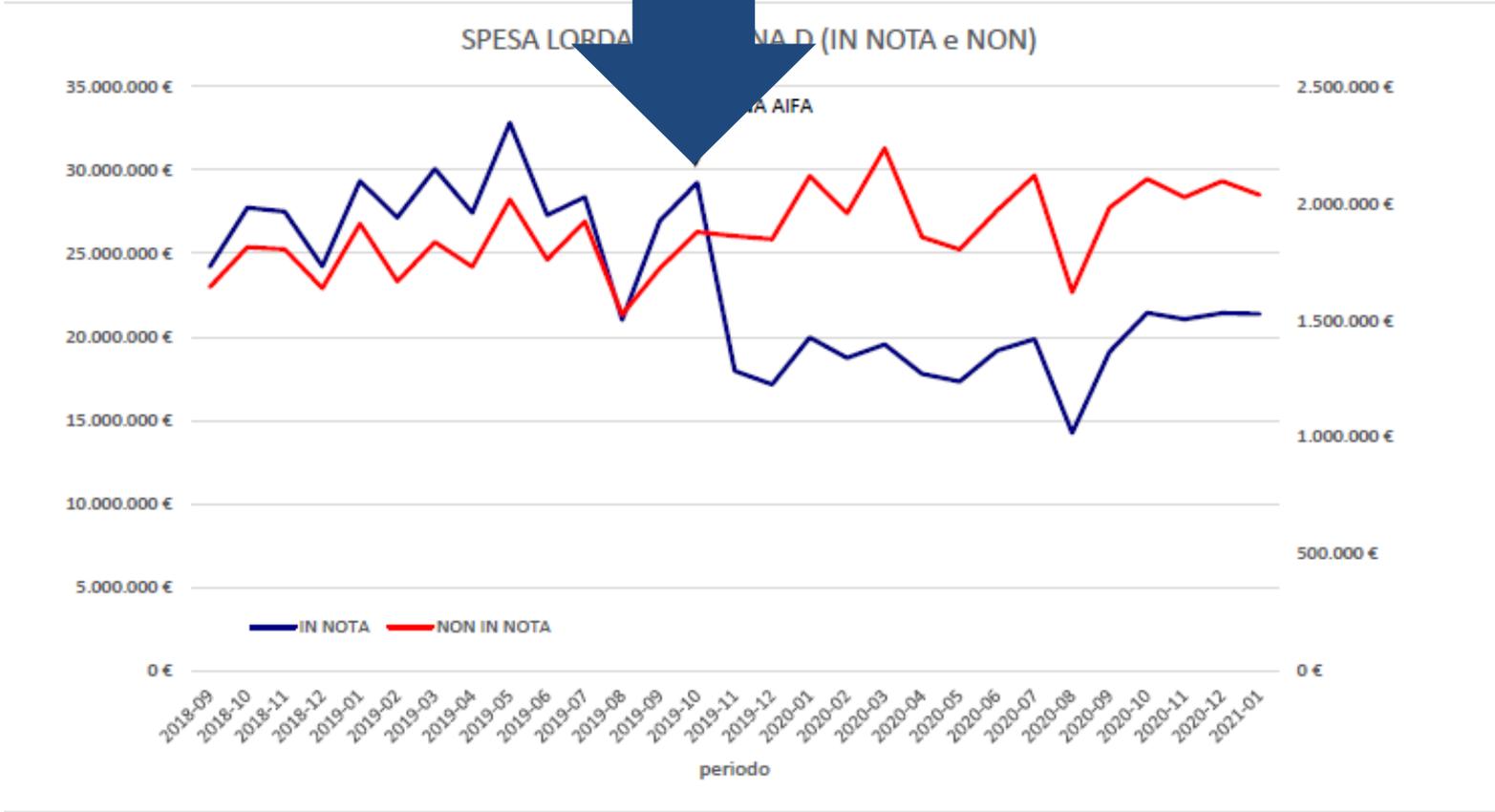
ULTIMO DATO ANALIZZATO: GENNAIO 2021

[Analisi preliminare su 15 mesi dopo l'introduzione della nota](#)

TREND SPESA DAT

**DETERMINA AIFA  
26.10.2019 (nota 96)**

VITAMINA D



## Conclusioni (1):

- 1) Nei primi quindici mesi di applicazione della nota 96 si registra complessivamente una diminuzione dei consumi e della spesa dei farmaci in nota di quasi il 30% (oltre 117 milioni in termini assoluti) rispetto ai periodi precedenti sia in termini di confezioni erogate sia di spesa sostenuta dal SSN con un risparmio medio mensile di circa 7,8 milioni di euro;
- 2) L'effetto più importante in termini economici della Nota si è avuto nei primi 12 con un risparmio medio di 9,1 milioni/mese; attualmente, si registra un effetto residuo della Nota (nei mesi 13-15) stimabile in una riduzione di circa 2,1 milioni/mese;
- 3) Si osserva nell'ultimo trimestre un andamento stabile dei consumi e della spesa che conferma il perdurare dell'efficacia a lungo termine della Nota;
- 4) Non si osservano importanti aumenti dei consumi e della spesa di altri analoghi della Vitamina D non oggetto della nota: in termini percentuali abbiamo delle piccole variazioni in aumento, ma il cui valore in termini assoluti è decisamente inferiore all'ammontare economico e di confezioni movimentati dalle ATC oggetto della nota;

## Conclusioni (2):

5) L'impatto della nota a livello delle diverse regioni è da considerarsi eterogeneo: diversi sono gli scenari regionali prima dell'applicazione della nota 96, diverse le risposte osservate sul territorio dopo l'applicazione del provvedimento: ulteriori approfondimenti saranno effettuate per valutare gli outliers;

6) in Campania il mancato effetto della nota, determinato da una ripresa dei consumi, desta un preoccupante inversione del trend con un +3,2% degli ultimi 3 mesi;

7) La classe di età 40-50 anni è quella che ha fatto registrare la maggiore riduzione dei consumi, soprattutto tra le donne.



[www.associazionemediciendocrinologi.it](http://www.associazionemediciendocrinologi.it)

ame news *farmaci*

nr. 10 - settembre 2021

**Capo-Redattori:** Barbara Pirali, Laura Rizza, Chiara Sabbadin & Benedetta Zampetti

**Redattori:** Elena Castellano, Carmela Coccaro, Pina Lardo, Alessandro Prete, Soraya Puglisi, Valerio Renzelli

**ALFA-CALCIDOLO**

**Coordinatori**

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

**Editor**

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

L'utilizzo dei metaboliti della vitamina D idrossilati in posizione 1 (alfa-calcidolo e calcitriolo) è previsto **solo in casi selezionati**, quando si ritiene che una delle tappe metaboliche della vitamina D possa essere in condizione di ridotta efficienza: insufficienza renale cronica e ipoparatiroidismo (1).

*1. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. AME & AACE position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. Nutrients 2018, 10: 546.*



# TAKE HOME MESSAGES



