



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Note AIFA 79 e 96

Approfondimenti

Centro Congressi SGR Rimini 08/02/2020

Monica Mussoni
Assistenza Farmaceutica Territoriale

Prevenzione di frattura osteoporotica

GU
30-3-2017

NOTA
AIFA 79

NOTA AIFA

96

?

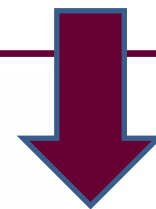
GU
26-10-2019
4/11/2019

**Prevenzione e trattamento della
carenza di vitamina D nell'adulto**

Nota 79

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

- 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:



NO negli uomini sotto i 50 anni

Ibandronato: indicato in scheda tecnica per il trattamento dell'osteoporosi **SOLO IN DONNE** post- menopausa

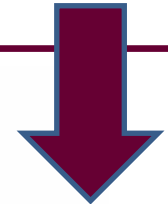
Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni

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

Nota 79

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

- 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 Disponibile biosimilare Movymia®	Denosumab ^e , Zoledronato ^d	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato ^f
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^e ≤ -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			

Ibandronato:
indicato in scheda tecnica per il trattamento dell'osteoporosi SOLO IN DONNE post- menopausa

Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali...

- 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
---------------------------------	--	---	--------------------------------

Nota AIFA 96:

***prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D
nell'adulto (>18 anni)***

Obiettivi della nota:

- Fornire indicazioni sui criteri da seguire per la definizione di carenza di vitamina D
- Individuare gli scenari clinici in cui è indicato il trattamento con vitamina D

***Ai fini della rimborsabilità del farmaco quello che conta
sono gli scenari clinici che la nota definisce***

***Le indicazioni per la determinazione della 25(OH) D
sono raccomandazioni
che non determinano la rimborsabilità del farmaco***

Nota AIFA 96:

prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni)

Farmaci inclusi nella nota AIFA 96:

- **Tutte le formulazioni a base di colecalciferolo**
Dibase®, Colecalciferolo generici vari fl, gtt.....
e colecalciferolo+Sali di calcio Ideos®, Cacit vit D3®, Calcio carb+VitD3.....
- **Calcifediolo (limitatamente alla formulazione in capsule) Neodidro® capsule**



Sono gli unici ad avere come indicazione :
(Prevenzione e) trattamento della carenza di vitamina D

DIDROGYL gtt

Indicazioni terapeutiche negli adulti:

- dell'osteomalacia nutrizionale (da carenza o malassorbimento), osteomalacia da anticonvulsivanti;
- dell'osteoporosi con componente osteomalacica, osteoporosi post-menopausale;
- dell'osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata;
- dell'ipocalcemia da affezioni epatiche;
- dell'ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio;
- della spasmofilia da carenza di vitamina D.

Indicazioni nei bambini:

- dell'ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo;
- dell'ipocalcemia da corticoterapia, da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti;
- del rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente;
- dell'osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata.

Principio attivo, ATC	Indicazione terapeutica	Classe di rimborsabilità/ Regime di prescrizione	ANNOTAZIONI
ERGOCALCIFEROLO ATC A11CC01	Sindromi da carenza di vitamina D2 (rachitismo, disordini del metabolismo calcio-fosforo, osteomalacia, spasmofilia).	A/RR (fuori commercio)	L'utilizzo, in ambito clinico, è estremamente limitato a causa della disponibilità della sola forma farmaceutica in fiale, e dalla scarsa affidabilità delle metodiche di dosaggio
DIIDROTACHISTEROLO ATC A11CC02	Ipoparatiroidismo (idiopatico e postoperatorio). Pseudoipoparatiroidismo.	C/RR	Non presenta l'indicazione per ipovitaminosi D
ALFACALCIDOLO ATC A11CC03	Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno. Ipoparatiroidismo. Rachitismo ed osteomalacia D-resistente o D-dipendente (pseudo-deficitaria). Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali dovute al metabolismo della vitamina D. Osteoporosi post-menopausale.	A/RR	Limitato utilizzo clinico per l'impossibilità di dosarlo e per le limitate evidenze disponibili.
CALCITRIOLO ATC 11CC04	Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi. Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoipoparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudo-dipendente. Osteoporosi post-menopausale: la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro simili, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali per le quali il trattamento non è indicato.	A/RR	Rappresenta il prodotto finale attivo sul recettore della Vitamina D. E' utilizzato principalmente in caso di insufficienza renale severa e di ipoparatiroidismo. L'utilizzo nella prevenzione delle fratture è limitato dalla maggiore frequenza di effetti avversi (ipercalcemia).

Principi attivi a cui non si applica la nota 96 e valgono le indicazioni da scheda tecnica per la rimborsabilità a carico SSN

Nota AIFA 96:

prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni)

**PAZIENTI
NAIVE**

indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D

- persone istituzionalizzate (*e persone allettate a domicilio*)
- donne in gravidanza o in allattamento
- persone affette da **osteoporosi** da qualsiasi causa o **osteopatie accertate** non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79)

alcuni esempi di **osteopatia** :
il rachitismo, l'osteomalacia, l'osteodistrofia renale, il M. di Paget, l'osteopatia da trapianto, l'iperparatiroidismo,

Attenzione: l'osteopenia NON può essere ricompresa nelle osteopatie perché non è una malattia dell'osso

Nota AIFA 96:

prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni)

**PAZIENTI
NAIVE**

previa determinazione della 25(OH) D

- persone con livelli sierici di 25OHD < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)
- persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D
- 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 *
- 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.*

IL DOSAGGIO DELLA VITAMINA D [DOSAGGIO DELLA 25(OH)D] ESTESO ALLA POPOLAZIONE GENERALE È INAPPROPRIATO.



SCHEDA VITAMINA D – OPERATORE SANITARIO

4. Quali sono i valori di normalità?

L'intervallo di valori di 25(OH)D compresi tra 20 e 40 ng/mL viene considerato come il “range desiderabile”, infatti, per valori superiori ai 20 ng/mL si considera garantita l'efficacia per gli esiti scheletrici e per valori inferiori ai 40 ng/mL si considera garantita la sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi.

Valori indicativi di “carenza” di vitamina D sono individuati, invece, per valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/mL. Pertanto, per valori di 25(OH)D < 20 ng/mL è giustificato l'inizio della supplementazione di vitamina D.

Allegato 1.

Guida alla misurazione della 25(OH)D e alla successiva prescrizione della Vitamina D

(adattato da NICE 2018)

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** (ad 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

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

↓ NO

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

Allegato 1.

Guida alla misurazione della 25(OH)D e alla successiva prescrizione della Vitamina D

↓ SI

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: 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. 1 goccia = 250 UI [Fonte: RCP Dibase® ed equiv.]	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

Colecalciferolo

Le gocce di Dibase® (ed equiv.) contengono 250 UI/goccia di coledalciferolo.

La posologia in gocce è:

Trattamento della carenza di vit D: 20-40 gtt./die (=5.000-10.000 UI/die x 30 = 150.000-300.000 UI/mese) per 1-2 mesi

Prevenzione:

con somministrazione giornaliera: 3-4 gtt/die (=750-1.000 UI/die)

con somministrazione settimanale*: 25-30 gtt ogni 7 gg (=6.250-7.500 UI/settimana)

*Le posologie giornaliere possono essere assunte anche una volta alla settimana moltiplicando per sette la dose giornaliera indicata.

Fonte: RCP

Confezionamenti	costo x UI
Colecalciferolo gtt 10 ml 10.000 UI	0,00004
Colecalciferolo fiale 25.000 UI 1 fiala	0,00016
Colecalciferolo fiale 25.000 UI 2 fiale	0,0001278
Colecalciferolo fiale 50.000 UI 1 fiala	0,0001256
Colecalciferolo fiale 50.000 UI 2 fiale	0,0001105

La conversione dei confezionamenti in fiale vs confezionamento multidose in gtt

- consente di liberare risorse economiche
- favorisce l'aderenza alla terapia

Allegato 1.

Guida alla misurazione della 25(OH)D e alla successiva prescrizione della Vitamina D

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

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

INTERRUZIONE ➡ a correzione avvenuta dei sintomi da carenza salvo ricomparsa degli stessi

PROSECUZIONE

- in caso di osteomalacia, osteoporosi, Paget
- per tutta la durata delle terapie remineralizzanti
- per la durata delle terapie interferenti con il metabolismo della vitamina D(antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, antimicotici, colestiramina, orlistat etc.)

Nota 96

SCENARI CLINICI IN CUI LA VITAMINA D PUO' ESSERE PROSEGUITA A CARICO SSN SENZA NECESSITA' DI EFFETTUARE DETERMINAZIONE DELLA 25 (OH) D (anche se non eseguita in precedenza)

**PAZIENTI GIA'
IN
TRATTAMENTO**

- Persone istituzionalizzate (*e persone allettate a domicilio*)
- Donne in gravidanza o in allattamento
- Persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa non in trattamento con farmaci della Nota 79
- Persone affette da osteopatie accertate* (es. rachitismo, osteomalacia, osteodistrofia renale, morbo di Paget, osteopatia da trapianto) non in trattamento con farmaci della Nota 79
- Persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate (es. rachitismo, osteomalacia, osteodistrofia renale, morbo di Paget, osteopatia da trapianto) già in trattamento con farmaci della Nota 79
- Persone in trattamento con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (es. antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, antimicotici, colestiramina, orlistat,..)
- Persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D o con malattie che possono causare malassorbimento (es. fibrosi cistica, celiachia, morbo di Crohn, chirurgia bariatrica)

Per tutta la
durata della
terapia

Per il tempo in
cui perdura la
situazione clinica
di partenza

Nota 96

PAZIENTI GIÀ
IN
TRATTAMENTO

SCENARI CLINICI IN CUI PER PROSEGUIRE LA VITAMINA D A CARICO DEL SSN E' NECESSARIO CONSIDERARE LA DETERMINAZIONE DELLA 25 (OH) D

Persone non istituzionalizzate, non in gravidanza o allattamento, senza osteoporosi o osteopatia accertata, che non assumono farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D e che non hanno condizioni di malassorbimento o iperparatiroidismo

Con sintomi: 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.

che avevano effettuato la determinazione della 25 (OH) D prima di iniziare la terapia con vitamina D



valori > 20 ng/ml: la terapia non può essere proseguita a carico del SSN

valori ≤ 20 ng/ml:

se in terapia da più di 3 mesi: verificare i livelli di 25 (OH) **solo nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza**

in terapia da meno di 3 mesi: la terapia può essere proseguita a carico del SSN fino a 3 mesi, poi **verificare i livelli di 25 (OH) D solo nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza**. Se 25(OH) D è > 20 ng/ml, cercare altrove la causa di persistenza della sintomatologia.

che non avevano effettuato la determinazione della 25(OH) D prima di iniziare la terapia con vitamina D



verificare i livelli di 25 (OH) D; la terapia può essere proseguita a carico del SSN se i valori ≤ 20 ng/ml.

Utilizzi non appropriati della vitamina D



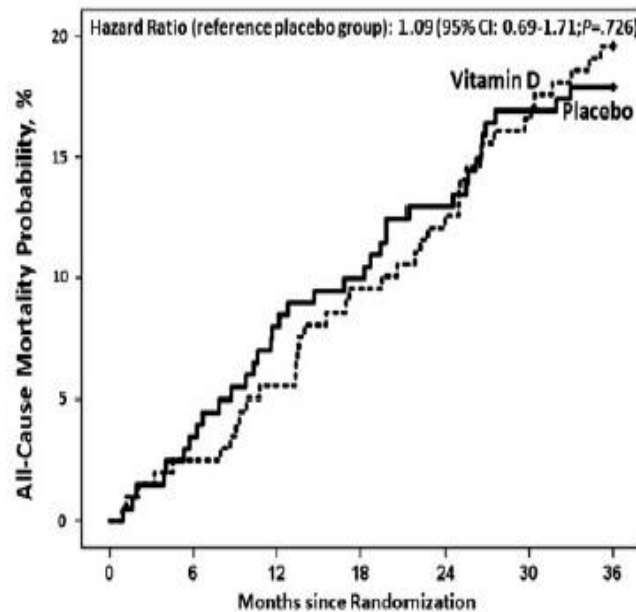
SCHEDA VITAMINA D – OPERATORE SANITARIO

<u>Area cardiovascolare</u>	La somministrazione di vitamina D <u>per la prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare va considerata inappropriata.</u>
<u>Area oncologica</u>	La somministrazione di vitamina D <u>per la prevenzione dei tumori va considerata inappropriata</u>
<u>Area respiratoria</u>	✓ Efficacia del trattamento con vitamina D evidenziata in pazienti con livelli di 25OHD molto bassi (< 10 ng/mL) portati al target di 30 ng/mL. ✓ Inefficacia della somministrazione in bolo.

Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily

Armin Zittermann^{1*}, Jana B. Ernst¹, Sylvana Prokop¹, Uwe Fuchs¹, Jens Dreier², Joachim Kuhn², Cornelius Knabbe², Ingvild Birschmann², Uwe Schulz¹, Heiner K. Berthold³, Stefan Piltz⁴, Ioanna Gouni-Berthold⁵, Jan F. Gummert¹, Marcus Dittrich⁶, and Jochen Börgermann¹

Risultati- esito 1°- mortalità per tutte le cause



Patients at risk

Placebo	201	194	185	181	175	167	165
Vitamin D	199	194	188	180	174	166	160

Nessuna differenza sulla mortalità rispetto a nessuna supplementazione

Figure 3 Cumulative incidence of all-cause mortality by study group: vitamin D (dotted line), placebo (solid line).

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D.,

	VITAL Trial (studio indipendente sponsorizzato da NIH) Supplementazione di vitamina D e prevenzione del cancro ed eventi CV maggiori <i>(Manson JE NEJM 2019)</i>
P	25.871 pazienti Criteri inclusione: paz. di età ≥ 50 aa per gli uomini e ≥ 55 anni per le donne concordi nel limitare l'assunzione di integratori di Vit D a 800UI/die Criteri di esclusione: nessun eventi CV pregresso o storia di cancro
I	Vit D₃ 2.000 ui/die n= 12.927 paz
C	Placebo n= 12.944 paz
O	1° (ITT): numero di pazienti (%) che sviluppa eventi CV maggiori e cancro invasivo di qualunque tipologia
T	5 anni

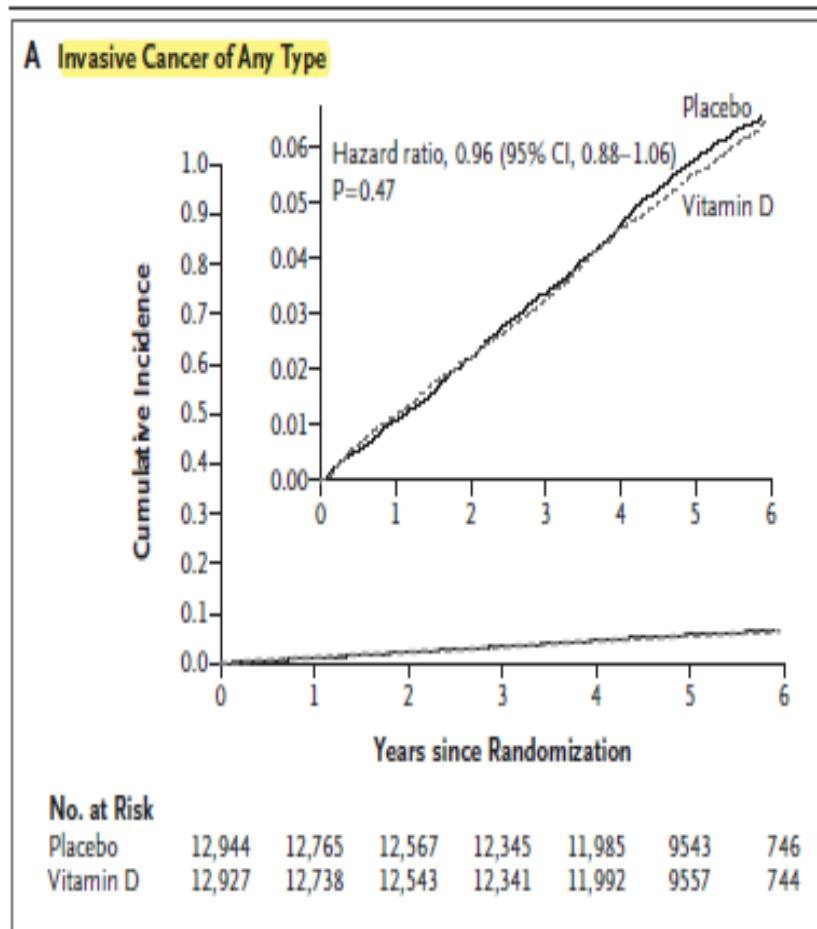
Per il disegno dello studio circa la metà dei pazienti di entrambe i bracci assumeva 1 g/die di omega3 PUFA

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D.,

Risultati- esito 1°- pazienti che sviluppano cancro invasivo



Risultati- esito 1°- pazienti con eventi CV maggiori

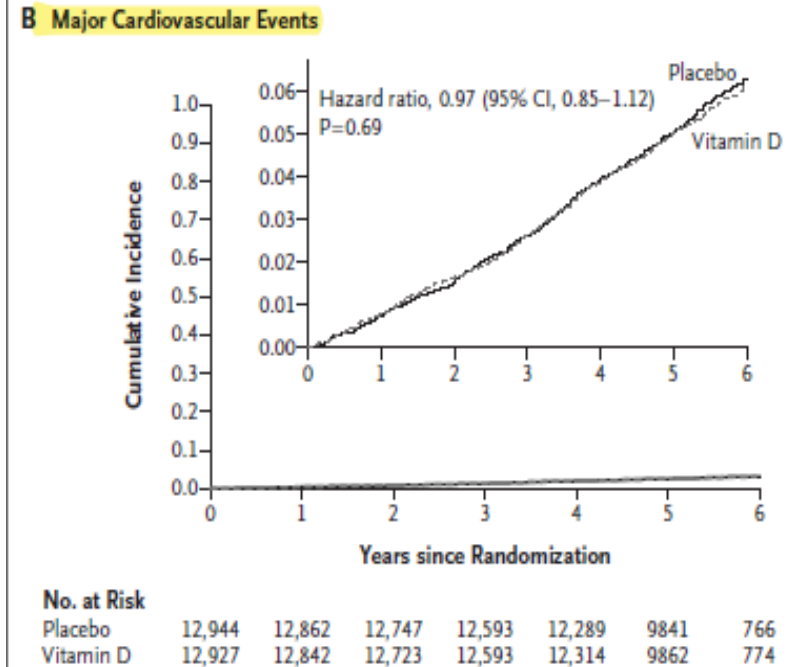


Figure 2. Cumulative Incidence Rates of Invasive Cancer of Any Type and Major Cardiovascular Events, According to Year of Follow-up, in the Vitamin D Group and Placebo Group.

Analyses were from Cox regression models that were controlled for age, sex, and randomization group in the n-3 fatty acid portion of the trial (intention-to-treat analyses). The insets show the same data on an enlarged y axis.

Per i pazienti

VITAMINA D LO SAPEVI CHE?

La vitamina D
è un ormone prodotto
a livello della cute a seguito
dell'esposizione solare

Un'esposizione regolare ai
raggi UVB è il modo più
naturale ed efficace per
un apporto sufficiente



VITAMINA D LO SAPEVI CHE?



In alcuni casi può essere
necessario, su indicazioni
del medico, misurare il livello
di vitamina D ("dosaggio")
con un esame del sangue



VITAMINA D LO SAPEVI CHE?



VITAMINA D LO SAPEVI CHE?



L'integrazione farmacologica
di vitamina D è inefficace
e inappropriata per
la prevenzione cardiovascolare
e cerebrovascolare e per
la prevenzione dei tumori





GRAZIE!

