



Prot. n° 100320

Frosinone 05/11/2019

Ai Direttori Sanitari Poli A B C D
Ai Direttori Distretti A B C D
e per loro tramite ai MMG di afferenza
Al Responsabile UOS Farmacia Clinica e Ospedaliera
Al Responsabile UOS Farmacia Territoriale e Logistica
Alle Farmacie convenzionate e aperte al pubblico
della Provincia di Frosinone
e p. c. Al Direttore Sanitario Azienda

LORO SEDI

Oggetto: Chiarimenti Nota AIFA 96 – Prescrizione a carico del SSN dei farmaci indicati per la prevenzione ed il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni)

Facendo seguito a pregressa corrispondenza (nota n. 98199 del 29.10.2019), si comunica che con Determina n. 1630 del 30.10.2019 (GU n. 258 del 04.11.2019) l'AIFA ha integrato la precedente Determina di istituzione della Nota AIFA 96.

Secondo quanto stabilito nel suddetto atto, si chiarisce che i farmaci in classe A a base dei principi attivi colecalciferolo, colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo nella sola formulazione in capsule per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D (calcifediolo nella formulazione in gocce non possiede tale indicazione terapeutica autorizzata), sono prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale, secondo le limitazioni previste dalla nota, nella popolazione adulta "età >18 anni. Restano invariate le modalità prescrittive a carico del SSN di tali farmaci per la popolazione pediatrica.

Al fine di dirimere eventuali dubbi circa l'interpretazione della nota 96, si invia in allegato la "Scheda Vitamina D – Operatore", predisposta dalla stessa Autorità Regolatoria.

Si invitano le SS.LL. a voler capillarmente diffondere la presente nota a tutti i Sanitari di rispettiva afferenza.

Cordiali saluti.

Il Direttore U.O.C. Farmacia
Dott. *Fulvio Ferrante*

Allegati: 2

L'estensore: Dr.ssa Alessandra Iadecola

SCHEDA VITAMINA D – OPERATORE SANITARIO

1. Quali sono le indicazioni dei farmaci contenenti vitamina D?

Di seguito è riportata la lista dei principi attivi afferenti alla classe farmacologica "Vitamina D ed analoghi" con relative indicazioni terapeutiche, classe di rimborsabilità/modalità prescrittiva ed alcune annotazioni esplicative di carattere clinico/pratico.

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). Pseudoparatiroidismo.	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. Pseudoparatiroidismo. 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 similari, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali per le quali il trattamento non è indicato. NOTA: Il calcitriolo iniettabile (uso limitato all'ambito ospedaliero) è indicato per il trattamento della ipocalcemia e/o nell'ipoparatiroidismo secondario nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale	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).

COLECALCIFEROLO ATC A11CC05	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.	A/RR/Nota 96 per la prescrizione nell'adulto	È l'indicazione in assoluto più ampia. Presenta il maggior numero di forme farmaceutiche disponibili. E', inoltre, la molecola più studiata.
CALCIFEDIOLO ATC A11CC06	Gocce BAMBINI: ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da corticoterapia; da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti. ADULTI: osteomalacia nutrizionale da carenza o malassorbimento, osteomalacia da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o postoperatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale. Capsule Trattamento della carenza di vitamina D nei casi in cui risulti necessaria la somministrazione iniziale di dosi elevate o in cui sia preferibile una somministrazione dilazionata nel tempo, come nelle seguenti situazioni: come coadiuvante nel trattamento dell'osteoporosi; nei pazienti affetti da <i>sindrome da malassorbimento</i> ; osteodistrofia renale; patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi.	A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto limitatamente alla formulazione in capsule	Il derivato idrossilato in posizione 25 è la molecola attualmente dosata dai test di laboratorio, ritenuta espressione più attendibile dello status vitaminico. In base a studi di farmacocinetica normalizza più rapidamente i livelli di Vitamina D e risulta efficace anche in condizioni di malassorbimento. La prima formulazione commercializzata è quella in gocce (1981), mentre la formulazione in capsule molli è disponibile a partire dal 2018. Questa consente dosi più elevate per somministrazione ad intervalli più ampi, inoltre possiede indicazione terapeutica per il trattamento della carenza di vitamina D, che invece la formulazione in gocce non possiede. La letteratura sull'efficacia antifratturativa è carente.
COLECALCIFEROLO/SALI DI CALCIO ATC A12AX	Trattamento degli stati di carenza concomitante di vitamina D e calcio in soggetti anziani. Supplemento di vitamina D e calcio come aggiunta a terapie specifiche per il trattamento dell'osteoporosi in soggetti a rischio di carenza concomitante di vitamina D e calcio.	A/RR/ Nota 96 per la prescrizione nell'adulto	La prescrizione dovrebbe avvenire previa valutazione da parte del clinico del reale <i>intake</i> di calcio con la dieta

2. Quali sono le molecole più impiegate?

Tra le molecole ad oggi disponibili in Italia per il trattamento del deficit di vitamina D il colecalciferolo, sia come monocomponente (ATC A11CC05) che in associazione fissa con calcio (ATC A12AX), è la molecola maggiormente prescritta. In particolare l'ATC A11CC05, rappresenta oltre l'80% delle confezioni vendute secondo le rilevazioni degli ultimi anni.

3. Quando eseguire la misurazione dei livelli di vitamina D?

- Il dosaggio della 25(OH)D (anche nota come calcifediolo) circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico;
- Il dosaggio dovrebbe essere eseguito quando:
 - a) Esiste almeno un sintomo persistente 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;
 - Dolore diffuso di lunga durata;
 - Propensione alle cadute immotivate.
 - b) È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat) oppure esiste una condizione di malassorbimento.
 - c) Esiste un problema osseo accertato (osteoporosi, osteomalacia o malattia di Paget) che può beneficiare dal trattamento con vitamina D o che necessita di terapia remineralizzante.
 - d) Esiste un riscontro di PTH elevato con livelli di calcio ematico normali o bassi.

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

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.

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero col quale sono stati realizzati i principali studi che ne documentano l'efficacia; tuttavia, al fine di migliorare l'aderenza al trattamento, il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico (Chel V et al. 2008). In fase iniziale di terapia, qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, ed anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute (Smith H et al 2007, Sanders KM et al 2010).

Una volta verificato il raggiungimento di valori di normalità essi possono essere mantenuti con dosi inferiori, eventualmente anche in schemi di somministrazione intervallati con una pausa estiva. Il controllo sistematico dei livelli di 25(OH)D non è raccomandato a meno che cambino le condizioni cliniche.

5. Sintesi delle evidenze scientifiche dei più recenti studi

<u>Indicazioni muscolo-scheletriche: funzione muscolare, cadute, densità minerale ossea e fratture</u>	Le persone con livelli compresi tra 20 e 30 ng/mL non dovrebbero essere trattate a meno di condizioni particolari: <ul style="list-style-type: none"> L iperparatiroidismo; L in associazione a terapie remineralizzanti.
<u>Area cardiovascolare</u>	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare va considerata inappropriata.
<u>Area oncologica</u>	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione dei tumori va considerata inappropriata
<u>Area respiratoria</u>	<ul style="list-style-type: none"> L Efficacia del trattamento con vitamina D evidenziata in pazienti con livelli di 25OH D molto bassi (< 10 ng/mL) portati al target di 30 ng/mL. L Inefficacia della somministrazione in bolo.

6. Dati di letteratura sulla sicurezza della supplementazione di vitamina D

- Riconosciuto aumento del rischio di litiasi urinaria (+17%) quando la vitamina D viene somministrata in associazione a supplementi di calcio orale (Avenell A et al.2014).
- Aumento del rischio di frattura nei tre mesi successivi alla somministrazione di boli di vitamina D (Sanders KM et al 2010).
- Rischio aumentato di alcune neoplasie nelle popolazioni con livelli di 25(OH)D > 40-50 ng/mL (IOM 2011).

7. Quali novità per il prescrittore?

È stata istituita la Nota AIFA 96 che regola la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nella popolazione adulta (età > 18 anni), dei medicinali utilizzati per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D (coleciferolo, coleciferolo/sali di calcio, calcifediolo nella formulazione in capsule).

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 30 ottobre 2019

Integrazione della determina n. 1533 del 22 ottobre 2019, riferita alla istituzione della Nota AIFA 96 relativa alla prescrizione, a carico del SSN, dei farmaci indicati per la prevenzione ed il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni). (Determina n. 1630/2019). (19A06860)

(GU n.258 del 4-11-2019)

IL DIRETTORE GENERALE

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

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, 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»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

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

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e successive modificazioni ed integrazioni, in particolare il Capo IV (Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata);

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, in particolare il Capo V (Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata);

Vista la legge 7 agosto 1990, n. 241 e successive modificazioni ed integrazioni recante «Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi»;

Vista la determina AIFA n. 1533 del 22 ottobre 2019 relativa alla «Istituzione della nota AIFA 96 relativa alla prescrizione, a carico del Servizio sanitario nazionale, dei farmaci indicati per la prevenzione ed il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (> diciotto anni)» pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 252 del 26 ottobre 2019;

Considerato che occorre specificare nella determina AIFA n. 1533/2019 le modalità prescritte a carico del Servizio sanitario nazionale dei farmaci in classe A a base dei principi attivi di cui all'allegato 1, per la prevenzione e il trattamento della carenza di Vitamina D;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1

Integrazione della determina AIFA n. 1533/2019 del 22 ottobre 2019

E' integrata, nei termini che seguono, la determina AIFA n. 1533/2019 del 22 ottobre 2019 recante «Istituzione della nota AIFA 96 relativa alla prescrizione, a carico del Servizio sanitario nazionale, dei farmaci indicati per la prevenzione ed il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (> diciotto anni)»:

all'art. 1, successivamente al periodo:

«E' istituita la nota 96, in conformita' con le modalita' dell'allegato 1 della presente determina, di cui costituisce parte integrante e sostanziale.» e' aggiunto il seguente paragrafo:

«Pertanto, i farmaci in classe A a base dei principi attivi colecalciferolo, colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo nella formulazione in capsule, richiamati al citato allegato 1, per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D, sono prescrivibili a carico del Servizio sanitario nazionale secondo le limitazioni previste dalla nota nella popolazione adulta «eta' > diciotto anni» (classe A - nota 96). Restano invariate le modalita' prescrittive a carico del Servizio sanitario nazionale di tali farmaci per la popolazione pediatrica.».

Art. 2

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 30 ottobre 2019

Il direttore generale: Li Bassi