

DETERMINA 22 ottobre 2019.

**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. 1533/ 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, avente ad oggetto «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, recante «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 nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - del 17 giugno 2016, n. 140;

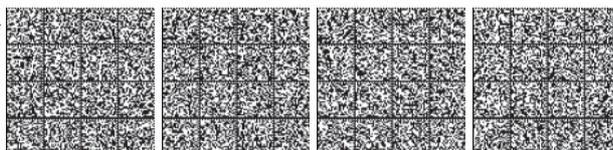
Visti il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato 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 legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'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;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (S.S.N.) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;



Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica» e successive modificazioni e integrazioni;

Visto l'art. 15-*decies* del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, n. 259 e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA 27 ottobre 2005: «Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004, recante “Note AIFA 2004” (Revisione delle Note CUF)», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 2 novembre 2005, n. 255;

Vista la determina AIFA 14 novembre 2005: «Annullamento e sostituzione della determinazione 27 ottobre 2005, recante modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 Note AIFA 2004 revisione delle Note CUF», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 18 novembre 2005, n. 269;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 («Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Visti i pareri espressi dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle sedute del 5-7 giugno 2019, del 1° ottobre 2019 e del 14-16 ottobre 2019;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere all'istituzione della Nota AIFA 96, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritta nell'allegato 1 alla presente determina, che costituisce parte integrante del provvedimento;

Determina:

Art. 1.

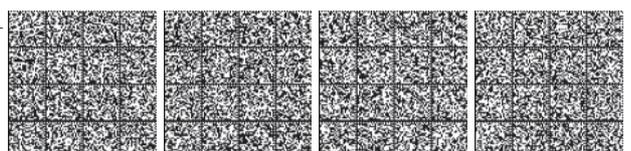
È istituita la Nota 96, in conformità con le modalità dell'allegato 1 della presente determina, di cui costituisce parte integrante e sostanziale.

Art. 2.

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

Roma, 22 ottobre 2019

*Il direttore generale:* LI BASSI



## Nota 96

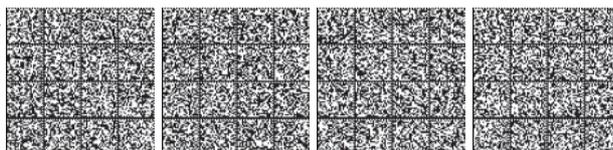
<p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- colecalciferolo</li> <li>- colecalciferolo/Sali di calcio</li> <li>- calcifediolo</li> </ul>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione “prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D” nell’adulto (&gt;18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici :</p> <p>indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D</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>previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)</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>
---	---

Per guidare la determinazione dei livelli di 25OH vitamina D e la conseguente prescrizione terapeutica è possibile fare riferimento alla flow-chart allegata.

**Background**

La vitamina D viene prodotta per effetto sulla cute dei raggi ultravioletti di tipo B (lunghezza d’onda 290 - 315 nm) che trasformano un precursore, il 7 deidrocolesterolo (la pro-vitamina D), in pre-vitamina D e successivamente in colecalciferolo (vitamina D3). La vitamina D può essere quindi depositata nel tessuto adiposo o trasformata a livello epatico in 25OH vitamina D (calcidiolo o calcifediolo) che, veicolata da una proteina vettrice, rappresenta il deposito circolante della vitamina D. Per esercitare la propria attività biologica il 25OH colecalciferolo deve essere trasformato in 1-25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferolo o calcitriolo, ligando naturale per il recettore della vitamina D. La sede principale della 1-idrossilasi è il rene ma questo enzima è presente anche nelle paratiroidi, ed in altri tessuti epiteliali.

La funzione primaria del calcitriolo è di stimolare a livello intestinale l’assorbimento di calcio e fosforo, rendendoli disponibili per una corretta mineralizzazione dell’osso. In ambito clinico, esiste una generale concordanza sul fatto che la vitamina D promuova la salute dell’osso e, insieme al calcio (quando indicato), contribuisca a proteggere dalla demineralizzazione (in particolare negli anziani).



Il dosaggio della 25 OH vitamina D (25OHD) circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico (Ross AC et al 2011, Holick MF et al 2011, Adami S et al 2011, NHS 2018, NICE 2016).

Diversi organismi scientifici hanno prodotto raccomandazioni per l'esecuzione del dosaggio della 25OHD. I documenti sono per molti versi simili e partono dalla constatazione di base della inappropriatezza dello screening esteso alla popolazione generale (LeFevre ML et al 2015, LeBlanc EL et al 2015).

Le indicazioni all'esecuzione del dosaggio tuttavia differiscono tra i vari documenti di consenso. Esiste sostanziale concordanza sul concetto che la determinazione dei livelli di 25(OH)D dovrebbe essere eseguita solo quando risulti indispensabile nella gestione clinica del paziente (diagnostica differenziale o scelta della terapia).

Secondo i documenti prodotti da organismi regolatori, il dosaggio dovrebbe essere eseguito in un ristretto numero di pazienti con sintomi persistenti di profonda astenia, mialgie, dolori ossei diffusi o localizzati sospetti per osteomalacia o con PTH elevato o predisposizione alle cadute immotivate o in particolari condizioni di rischio (NHS 2018, NICE 2016). I documenti prodotti da Società Scientifiche riportano invece elenchi di categorie di persone a rischio di ipovitaminosi D tra le quali eseguire il prelievo; per esempio soggetti obesi includendo di fatto ampi strati della popolazione. (Cesareo R et al. AME 2018). Pare ragionevole limitare l'indagine a categorie ristrette notoriamente a rischio elevato come persone sintomatiche o chi assume cronicamente alcune categorie di farmaci (antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.).

A scopo esemplificativo è stato elaborato un diagramma di flusso allegato.

Il valore di 25OHD pari a 20 ng/ml (50 nmol/l) è ritenuto, come supportato dalla letteratura scientifica, il limite oltre il quale viene garantito un adeguato assorbimento intestinale di calcio e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità della popolazione; per tale motivo esso rappresenta il livello sotto il quale iniziare una supplementazione (IOM 2011). L'intervallo dei valori compresi tra 20 e 40 ng/mL viene considerato come "*desirable range*" in base a motivazioni di efficacia, garantita oltre i 20 ng/mL, e sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi al di sotto dei 40 ng/mL (El-Hajj Fuleihan G et al. 2015).

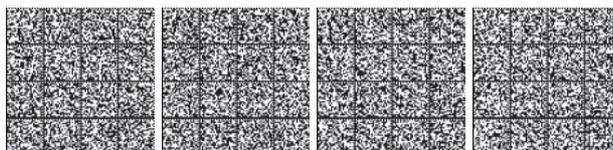
### Evidenze disponibili

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).

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.

### Particolari avvertenze

Le principali prove di efficacia antifratturativa sono state conseguite utilizzando colecalciferolo 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).

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 25OH-D non è raccomandato a meno che cambino le condizioni cliniche.**

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse che si verificano dopo la somministrazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

