



REGIONE SICILIANA
AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE PALERMO
DIPARTIMENTO FARMACEUTICO

Appropriatezza prescrittiva e analisi farmaco economica dei farmaci per l'osteoporosi

I farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale, devono essere prescritti su ricetta rossa SSN e DEM. esclusivamente per le indicazioni registrate e nelle limitazioni previste dalla Nota AIFA 79, pertanto, **la prescrizione off-label di farmaci da parte del MMG non è rimborsata dal SSN, rimanendo a carico del paziente.** Necessita fare molta attenzione sulla distinzione esistente tra **prescrivibilità** (al di fuori delle indicazioni registrate un farmaco può essere prescritto su ricetta bianca, ma il suo costo rimane a carico del cittadino) e la possibilità che esso sia **mutuabile (prescrivibile a carico del SSN, su ricettario rosso o ricetta DEM)**. Solo per i farmaci di fascia A, usati nell'indicazione registrata (**in-label**) e nel rispetto delle eventuali note limitative, il costo della terapia è a carico del SSN ed il farmaco è mutuabile. Premesso quanto sopra, con il presente documento, questo Dipartimento vuole fornire delle linee di indirizzo ai fini di una maggiore appropriatezza prescrittiva dei farmaci utilizzati nell'osteoporosi.

I Bisfosfonati sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo. Il nome di tale gruppo deriva dai due gruppi fosfonati che li caratterizzano a livello molecolare. L'Aifa ha fornito importanti informazioni di sicurezza relative al rischio di fratture atipiche del femore associate all'uso dei bisfosfonati. Con la terapia dei bisfosfonati, in particolare nella terapia a lungo termine per l'osteoporosi, sono state segnalate raramente le fratture atipiche del femore, di difficile guarigione che si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa; le fratture atipiche del femore sono considerate un effetto di classe dei bisfosfonati e un'avvertenza relativa a questo rischio è stata aggiunta alle informazioni del prodotto di tutti i medicinali contenenti bisfosfonati; **il bilancio complessivo dei benefici e dei rischi dei singoli bisfosfonati nelle indicazioni terapeutiche autorizzate rimane favorevole.** In commercio sono presenti diverse formulazioni a brevetto scaduto.

Il neridronato, registrato esclusivamente nelle indicazioni Osteogenesi imperfetta e Malattia ossea di Paget **non è mutuabile nell'Osteoporosi**

Alendronato 70 mg cp

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca, nei limiti della nota 79.
NON MUTUABILE nel MASCHIO.

Alendronato 10 mg cp

Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in età postmenopausale e negli uomini; nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi (GIOP) in uomini e donne, purchè in accordo con la nota 79

Alendronato/colecalciferolo 70 mg/2800 UI o 70 mg/5600 UI cpr

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in donne che non sono in trattamento con integratori di vitamina D e sono a rischio di insufficienza di vitamina D. Riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca, purchè in accordo con la nota 79.
NON MUTUABILE nel MASCHIO.

Risedronato 35 mg cp (settimanale)

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture in accordo con le limitazioni della nota 79

Risedronato 30 mg cp (classe C)

L'unica indicazione è la malattia di Paget, tuttavia tale prodotto è in fascia C, pertanto **NON MUTUABILE**

Risedronato 75 mg cp (mensile)

Trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad aumentato rischio di fratture nelle limitazioni imposte dalla nota 79.
NON MUTUABILE nel MASCHIO.

Risedronato 5 mg cp

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. Prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne ad aumentato rischio di osteoporosi. Mantenimento o aumento della massa ossea nelle donne in postmenopausa in terapia corticosteroidica sistemica per periodi prolungati (oltre i tre mesi) con una dose uguale o superiore a 7,5 mg/die di prednisone o composti equivalenti, nelle limitazioni imposte dalla nota 79 **NON MUTUABILE nel MASCHIO.**

Acido Ibandronico (Bonviva 150 mg cpr)

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad elevato rischio di frattura. È stata dimostrata una riduzione del rischio di fratture vertebrali; non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture del collo del femore, nei limiti della nota 79. In tali limiti è mutuabile.
NON MUTUABILE nel MASCHIO

Raloxifene 60 mg cp

Trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa. Riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali da osteoporosi, ma non quelle femorali. Nel determinare la scelta di Raloxifene o di altre terapie, inclusa quella con estrogeni, per una singola donna in post-menopausa, si devono considerare i sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterino e mammario, i rischi e benefici cardiovascolari, nei limiti della nota 79. **NON MUTUABILE nel MASCHIO**

Bazedoxifene 20 mg cp

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in donne con aumentato rischio di fratture. È stata dimostrata una significativa riduzione nell'incidenza delle fratture vertebrali; non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture dell'anca. Quando si deve scegliere tra Bazedoxifene o altre terapie, incluse le estrogeniche, per una singola donna in postmenopausa, si devono prendere in considerazione i sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterini e mammari ed ai rischi e benefici cardiovascolari, nei limiti della nota 79 **NON MUTUABILE nel MASCHIO**

Ranelato di Stronzio 2 g buste

Trattamento dell'osteoporosi severa: nelle donne in postmenopausa, negli uomini adulti, ad alto rischio di fratture, per i quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile a causa, ad esempio, di controindicazioni o intolleranza. Nelle donne in postmenopausa, il ranelato di stronzio riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca. La decisione di prescrivere il ranelato di stronzio deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente, nei limiti della nota 79.

Vi sono importanti controindicazioni sui medicinali a base di ranelato di stronzio concordate con EMA e AIFA in pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso e/o immobilizzazione temporanea o permanente.

Il Ranelato di Stronzio è controindicato nelle pazienti con:

- tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso, inclusa trombosi venosa profonda ed embolia polmonare;

- immobilizzazione temporanea o permanente dovuta ad esempio ad un intervento chirurgico o ad un allettamento prolungato.

Nell'aprile 2013, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato restrizioni per l'uso di ranelato di stronzio, a seguito della valutazione di dati ottenuti da studi su 7500 pazienti, che mostrano un aumento del rischio di malattie cardiache, compresi gli infarti. Il PRAC raccomanda l'implementazione delle modifiche alle informazioni sulla prescrizione:

- Il Ranelato di Stronzio deve essere utilizzato solo per il trattamento delle osteoporosi gravi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture e di osteoporosi gravi negli uomini ad aumentato rischio di fratture.
- non deve essere usati in pazienti con storia attuale o passata di cardiopatia ischemica (come l'angina o un attacco cardiaco), malattia arteriosa periferica (ostruzione dei vasi sanguigni di grandi dimensioni, spesso nelle gambe) o malattia cerebrovascolare (malattie che interessano i vasi sanguigni che irrorano il cervello, come l'ictus).
- non deve essere usati nei pazienti con ipertensione (pressione alta) non adeguatamente controllati dal trattamento. Con un comunicato il 17-01-14 AIFA informa che il PRAC per la Farmacovigilanza ha raccomandato che il Ranelato di Stronzio, non debba più essere usato per il trattamento dell'osteoporosi. Il PRAC ha ora condotto una revisione approfondita e ha rilevato che per ogni 1000 pazienti trattati per 1 anno vi sono stati 4 casi di problemi cardiaci gravi (inclusi attacchi cardiaci) e 4 casi di coaguli di sangue o ostruzioni dei vasi sanguigni in più con Ranelato di Stronzio rispetto al placebo. Inoltre l'uso è associato a una serie di altri rischi: gravi reazioni cutanee, alterazioni della coscienza, convulsioni (attacchi), infiammazione del fegato e riduzione del numero di cellule del sangue. Per quanto riguarda i benefici, il Ranelato di Stronzio ha dimostrato di avere un effetto modesto sull'osteoporosi, prevenendo circa 5 fratture non-vertebrali, 15 nuove fratture vertebrali e 0,4 fratture dell'anca per ogni 1000 pazienti trattati per 1 anno. Tenuto conto di quanto emerso sulla sicurezza d'uso del farmaco, l'Aifa ha abolito il piano terapeutico template introdotto dal 20/09/13. A far data dal 18 dicembre 2013 (G.U. n. 295 del 17.12.13), **la prescrizione medica del ranelato è limitativa, da parte di centri ospedalieri o di specialisti reumatologi, internisti, geriatri, endocrinologi.**

Teriparatide 20 mcg/80mcI penna 2,4 ml

Trattamento negli adulti dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura. Nelle donne in postmenopausa, è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali. Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura. La prescrizione SSN è possibile secondo i requisiti della nota 79 i e applicabile 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, individuati dalla Regione Sicilia

Prescrizione prevista per:

- soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale.
- soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.

Denosumab 60 mg/ml 1 siringa

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, nel rispetto

della nota 79. La dose raccomandata è 60 mg somministrati come iniezione sottocutanea singola una volta ogni 6 mesi nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. I pazienti devono ricevere un adeguato supplemento di calcio e vitamina D

Nota 79 Determinazione 7 giugno 2011 (GU 15 giugno 2011, n. 137): modifiche alla nota AIFA 79 di cui alla determinazione del 16 luglio 2009.

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:

- soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi: *ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3*
- soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore
- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi)
- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:
 - storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore
 - artrite reumatoide e altre connettiviti
 - pregressa frattura osteoporotica al polso
 - menopausa prima 45 anni di età
 - terapia cortisonica cronica

ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico,, raloxifene, bazedoxifene, ranelato di stronzio.

- soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. 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

teriparatide, ormone paratiroideo

- soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.

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

CONFRONTO DEI COSTI DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE DELLE OSSA

FARMACI	DOSAGGIO	nr.CP x CONFEZIONE	PREZZO CONFEZIONE	COSTO PER 6 MESI DI TERAPIA	COSTO ANNUALE
AC. ALENDRONICO	70 MG	4	€15,37	€92,2	€ 184,4
AC. ALENDRONICO**	70 MG	12**	€36,00	€72,0	€ 144,0
AC. ALENDRONICO + VIT D3	70 MG/2800	4	€25,31	€151,9	€ 303,7
AC. ALENDRONICO + VIT D3	70MG/5600	4	€25,31	€151,9	€ 303,7
RALOXIFENE	60 MG	28	€17,11	€102,7	€ 205,3
BAZEDOXIFENE	20 MG	28	€34,68	€208,1	€ 416,2
AC. RISEDRONICO	35 MG	4	€12,50	€75,0	€ 150,0
AC. RISEDRONICO	75 MG	2	€12,00	€72,0	€ 144,0
RANELATO DI STRONZIO	2 G	28	€40,50	€243,0	€ 486,0
AC. IBANDRONICO	150 MG	1	€16,10	€96,6	€ 193,2
DENOSUMAB*	60 MG	1	€192,01	€192,0	€ 384,0
TERIPARATIDE	2,4 ML	28	€570,71	€3.424,3	€ 6.848,5

*Distribuzione diretta tramite le Farmacie delle ASP; ** confezione per tre mesi di terapia ; *** prezzo di riferimento Aifa
Per quanto non espressamente indicato si consiglia la consultazione delle schede tecniche ministeriali.

Laboratorio Tecnico di Ricerca sul Farmaco
Dr. M. Visconti

Il Direttore del Dipartimento Farmaceutico
Dr. M. Pastorello