



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E
DELLO SPORT PER TUTTI
SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E TECNOLOGICHE
Servizio Politiche del Farmaco**

AOO_081/ 5361 31 OTT. 2019

Protocollo in uscita

Trasmissione solo a mezzo email/PEC ai
sensi del D.LGS. n.82/2005

Direttori Generali e Sanitari ASL

(e per il loro tramite a:

- Direttori dei Distretti S.S.
- Direttori Medici dei P.O.
- Direttori delle U.O. Medicina Interna, Reumatologia, Endocrinologia, Ginecologia-Ostetricia, Malattie Metaboliche, Nefrologia)
- Direttori dei Dipart./Aree Farmaceutiche Territoriali
- Direttori Farmacie Ospedaliere
- Medici di Medicina Generale
- Pediatri di Libera Scelta)

Direttori Generali e Sanitari A.O.U.

(e, per il loro tramite a:

- Direttori delle U.O. Mediche
- Direttori farmacie ospedaliere).

**Rappresentanti Legali degli I.R.C.C.S. Pubblici e Privati
accreditati**

(e per il loro tramite a:

- Direttori delle U.O. Medicina Interna, Reumatologia, Endocrinologia, Ginecologia-Ostetricia, Malattie Metaboliche, Nefrologia e Dialisi;
- Direttori farmacie ospedaliere)

Oggetto: Notifica DGR n.1851 del 14.10.2019 recante "Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica – Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci a base di COLECALCIFEROLO (ATC A11CC05)" e comunicazione istituzione Nota AIFA 96.

Si trasmette in allegato alla presente (**Allgato 1**), con valore di notifica, la DGR n. 1851 del 14.10.2019 in corso di pubblicazione sul BURP. Con il citato provvedimento, la Giunta Regionale, tenuto conto che nel corso dell'anno 2018 è stata registrata una spesa pari a circa **23,6 milioni di euro** per farmaci a base di Vitamina D, risultando il Colecalciferolo il primo principio attivo in termini di spesa nell'ambito della farmaceutica convenzionata, con un tasso incrementale rispetto all'anno precedente pari al + **16%**, ha emanato delle raccomandazioni finalizzate ad un uso appropriato di tale categoria di medicinali.

Si evidenzia infatti che l'analisi farmaco-economica effettuata dal Servizio Politiche del farmaco su spesa e consumi relativi tale principio attivo ha rilevato che:

- a) il consumo di farmaci a base di Colecalciferolo nel corso del 2018 nella Regione Puglia risulta sensibilmente superiore (+ 38%) a quello registrato dalla media nazionale;
- b) i confezionamenti disponibili in commercio di farmaci a base del p.a. Colecalciferolo, nelle formulazioni multi dose in **gocce orali** risultano caratterizzate da costi di trattamento sensibilmente inferiori rispetto a quelli rilevati per le formulazioni in fiale orali nei vari dosaggi, con differenze che oscillano tra il 60% ed il 75%;
- c) la maggior spesa regionale relativa ai farmaci a base di Colecalciferolo è imputabile all'utilizzo delle formulazioni in fiale orali, a maggior costo.

www.regione.puglia.it

Servizio Politiche del Farmaco

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5403143 - Fax: 080 5409295

mail: p.leoci@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it



In virtù di tali dati, è stato possibile effettuare stima dei possibili risparmi rivenienti dall'eventuale utilizzo delle formulazioni in gocce orali in luogo delle fiale orali, ipotizzando una riduzione della spesa annua per tale principio attivo pari a circa **14 milioni di euro** circa, qualora tutti i pazienti arruolati al trattamento dovessero essere trattati con la formulazione a minor costo.

Sulla base di quanto sopra, la Giunta Regionale con il provvedimento in questione ha:

- raccomandato ai medici prescrittori di prediligere, compatibilmente con le esigenze cliniche del paziente, l'utilizzo delle formulazioni multi dose di Colecalciferolo in gocce orali a minor costo, in luogo di quelle in fiale orali monodose, caratterizzate da costi più elevati;
- disposto l'implementazione, da parte delle Direzioni Sanitarie delle Aziende del SSR, di azioni di verifica dell'appropriatezza sulle prescrizioni farmaceutiche inerenti i medicinali a base di Vitamina D, con particolare riferimento al principio attivo Colecalciferolo (ATC A11CC05), per il tramite delle strutture aziendali all'uopo dedicate;
- disposto quale obiettivo per i Direttori generali delle Aziende Sanitarie locali del SSR l'aumento incrementale mensile del +30% dell'utilizzo dei farmaci a basso costo a base di colecalciferolo nelle formulazioni orali multi dose, in luogo di una pari riduzione di quelle in fiale orali monodose a maggior costo.

Si evidenzia inoltre che, l'aumento esponenziale nel corso degli ultimi anni del consumo di farmaci a base di Colecalciferolo registrato anche a livello nazionale, ha indotto l'Agenzia Italiana del Farmaco ad effettuare una revisione delle condizioni di utilizzo di tali farmaci in regime SSN mediante l'istituzione, con Determinazione n. 1533/2019 (pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana Serie generale n. 252 del 26 ottobre 2019), della Nota AIFA 96, che si trasmette in allegato alla presente (**Allegato 2**) a beneficio di tutti.

Tale Nota limitativa, che regola la prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale nella popolazione adulta (età > 18 anni) dei medicinali a base dei p.a. Colecalciferolo, Colecalciferolo/sali di calcio e Calcifediolo con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di Vitamina D", si colloca nell'ambito delle attività di rivalutazione dell'appropriatezza prescrittiva che hanno condotto la Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, a ritenere opportuno introdurre nuovi criteri regolatori per la prescrivibilità a carico del SSN, nella popolazione adulta, della vitamina D.

Nelle more di un analogo processo di rivalutazione da parte dell'AIFA, restano al momento invariate le condizioni di rimborsabilità a carico del SSN di tali farmaci nella popolazione pediatrica

Alla luce di tutto quanto sopra esposto, si invitano i Direttori Generali e Sanitari degli Enti in indirizzo a dare la massima diffusione a tutti gli operatori sanitari interessati, sia della Deliberazione di Giunta regionale in oggetto che della Nota AIFA 96 relativa farmaci a base di Vitamina D, ed a vigilare sulla scrupolosa osservanza del combinato disposto di tali disposizioni.

Il responsabile del presente procedimento è il dott. Pietro Leoci che potrà essere contattato ai recapiti in calce.

Distinti saluti.

Il Responsabile P.O.
Assistenza Farmaceutica erogata
attraverso i Servizi Territoriali ed Ospedalieri
Pietro Leoci

Il Dirigente del Servizio
Paolo Stella

Il Dirigente di Sezione
Vito Bavaro



REGIONE PUGLIA

Deliberazione della Giunta Regionale

N. **1851** del 14/10/2019 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: SIS/DEL/2019/00035

OGGETTO: Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci a base di COLECALCIFEROLO (ATC A11CC05).

L'anno 2019 addì 14 del mese di Ottobre, in Bari, nella Sala delle adunanze, si è riunita la Giunta Regionale, previo regolare invito nelle persone dei Signori:

Sono presenti:		Nessuno assente.
Presidente	Michele Emiliano	
V.Presidente	Antonio Nunziante	
Assessore	Cosimo Borraccino	
Assessore	Loredana Capone	
Assessore	Giovanni Giannini	
Assessore	Sebastiano Leo	
Assessore	Raffaele Piemontese	
Assessore	Alfonsino Pisicchio	
Assessore	Salvatore Ruggeri	
Assessore	Giovanni F. Stea	

Assiste alla seduta il Segretario Generale: Avv. Silvia Piemonte

Il Presidente, sulla base dell'istruttoria espletata dal dirigente del Servizio Politiche del Farmaco, così come confermata dal Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche e dal Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti, riferisce quanto segue.

Premesso che:

- a seguito delle azioni di riqualificazione del Servizio Sanitario Regionale intraprese prima con il Piano di Rientro 2010-2012 prima e successivamente con il cosiddetto "Piano Operativo 2013/2015", la Regione Puglia ha approvato con D.G.R. 129/2018 il Piano Operativo per il triennio 2016/2018, nel quale sono previste, tra l'altro, specifiche azioni per il contenimento della spesa farmaceutica regionale e per ricondurre la stessa nei tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
- i dati provvisori pubblicati dall'AIFA, relativi al monitoraggio della spesa farmaceutica convenzionata relativi al periodo Gen-Apr 2019, evidenziano per la Puglia uno scostamento rispetto al tetto di spesa stabilito per la spesa farmaceutica convenzionata (7,96%) quantificato in circa 7,8 milioni di euro (al 8,27% del FSR);
- il suddetto sfioramento pone ancora la Puglia tra le poche regioni a livello nazionale che non rispettano il tetto di spesa farmaceutica convenzionata, nonostante la consistente riduzione della spesa nel corso del biennio 2017-2018;
- al fine di contenere la suddetta spesa entro i limiti stabiliti dalla l. n. 232/2016, con Deliberazione di Giunta Regionale n. 630/2019 sono stati determinati ed assegnati, per singola Azienda Sanitaria Locale del SSR, i tetti di spesa farmaceutica convenzionata aziendali per l'anno 2019;
- con la suddetta deliberazione, inoltre, al fine di fornire alle direzioni strategiche delle ASL ulteriori elementi utili all'adozione di misure finalizzate al contenimento della spesa farmaceutica convenzionata aziendale ed al rispetto del relativo tetto di spesa assegnato, sono state individuate alcune categorie di medicinali a maggiore impatto di spesa, definite prioritarie ai fini dell'implementazione delle azioni di governo;
- tra le suddette categorie di medicinali sono ricompresi anche i farmaci a base di **Vitamina D ed analoghi**, con particolare riferimento al principio attivo **Colecalciferolo**, per il quale, dall'analisi dei dati estratti dal sistema informativo regionale Edotto per l'anno 2018, è stato rilevato un consumo a livello regionale di gran lunga superiore alla media nazionale (+38%).

Rilevato che:

- sulla base dei dati regionali elaborati mediante il sistema informativo regionale Edotto dal Servizio Politiche del farmaco, nel corso dell'anno 2018 il **Colecalciferolo** risulta aver registrato una spesa pari ad euro 23,6 milioni, risultando il primo principio attivo in termini di spesa nell'ambito della farmaceutica convenzionata, con un tasso incrementale rispetto all'anno precedente pari al + 16 % ed un trend confermato in aumento anche nel corso del 2019, pari al +12 % rispetto al 2018, come riepilogato nella Tab. 1 dell'Allegato A al presente provvedimento;

- tale andamento incrementale della spesa anche nel corso del 2019 non risulta in linea con le indicazioni fornite alle direzioni strategiche aziendali delle ASL con la citata D.G.R. n. 630/2019 che, pertanto, appaiono non essere state completamente recepite;
- la crescita esponenziale, in termini di spesa e consumo, dei farmaci a base di Vitamina D dal 2006 ad oggi è stata oggetto di valutazione anche da parte del Istituto Superiore di Sanità (ISS) che ha pubblicato sul proprio sito istituzionale il lavoro scientifico recante "Somministrazione di vitamina D per la prevenzione dell'osteoporosi: una scelta basata sull'evidenza?", nel quale viene testualmente riportato che *"La vitamina D è un pro-ormone che interviene sul metabolismo del calcio a livello ematico e osseo. Livelli insufficienti contribuiscono all'insorgenza di osteoporosi attraverso un ridotto assorbimento di calcio, iperparatiroidismo secondario e un bilancio del metabolismo osseo a favore del riassorbimento. Diverse istituzioni scientifiche, in Italia e all'estero, propongono livelli di vitamina D differenti per la condizione di carenza e/o insufficienza...omissis...Tuttavia, mentre resta da chiarire il rapporto rischio-beneficio di tale scelta, si accumulano evidenze sulla correlazione tra terapia con vitamina D e calcolosi renale e non è chiara l'efficacia della somministrazione nella prevenzione primaria dell'osteoporosi, delle fratture patologiche e delle cadute."*
- i farmaci a base di Colecalciferolo sono disponibili in commercio sotto forma di soluzione orale, in vari confezionamenti sia in fiale che in gocce orali, inclusi nella Lista di Trasparenza AIFA dei farmaci a brevetto scaduto;
- il Servizio Politiche del farmaco, sulla base dei dati di spesa e consumo regionali in farmaceutica convenzionata relativi ai farmaci a base di Colecalciferolo, nonché dei dati relativi ai prezzi di riferimento rilevati dalla Lista di Trasparenza AIFA dei vari confezionamenti disponibili in commercio, ha effettuato un'analisi farmaco-economica, riportata nella Tab. 2 dell'Allegato A al presente provvedimento, al fine di individuare possibili linee strategiche volte alla razionalizzazione di tale spesa;
- la suddetta analisi ha evidenziato che i confezionamenti disponibili in commercio di Colecalciferolo nelle formulazioni multi dose in gocce orali risultano caratterizzate da costi di trattamento sensibilmente inferiori rispetto a quelli rilevati per le formulazioni in fiale per somministrazione orale nei vari dosaggi, con differenze che oscillano tra il 60% ed il 75%;
- l'analisi dei dati di spesa e consumo, inoltre, ha evidenziato che nella Regione Puglia la maggior spesa relativa ai farmaci a base di Colecalciferolo è imputabile all'utilizzo delle formulazioni in fiale orali a maggior costo (Tab. 3 – Allegato A).

Considerato che:

- sulla base di tali dati, è stata effettuata dal Servizio Politiche del farmaco una stima dei possibili risparmi (Tab. 4 – Allegato A) rivenienti dall'eventuale utilizzo delle formulazioni di Colecalciferolo in gocce orali in luogo delle fiale orali, ipotizzando una riduzione della spesa annua per tale principio attivo pari ad **euro 14 milioni**, qualora tutti i pazienti arruolati al trattamento con detto principio attivo dovessero essere trattati con la formulazione a minor costo;

- le formulazioni di Colecalciferolo in gocce orali multidose, oltre a risultare economicamente più vantaggiose per il SSN rispetto a quelle in fiale monodose, consentono altresì al medico prescrittore la possibilità di meglio modulare il dosaggio e la posologia del farmaco in base alle esigenze cliniche del paziente;

Ritenuto, pertanto, necessario:

- coniugare il contenimento della spesa farmaceutica convenzionata, al fine di ricondurla al rispetto del relativo tetto di spesa stabilito dalla L. 232/2016, con un uso appropriato dei farmaci a base di Colecalciferolo;
- definire indirizzi prescrittivi per i medici del SSR finalizzati ad incentivare l'utilizzo delle scelte terapeutiche a minor costo al fine di usufruire dei vantaggi in termini di razionalizzazione della spesa farmaceutica rivenienti dai costi sensibilmente inferiori delle formulazioni di Colecalciferolo in gocce orali multi dose in luogo di quelle in fiale monodose orali a maggior costo;
- implementare azioni di monitoraggio sulle prescrizioni farmacologiche relative a medicinali a base di Colecalciferolo, al fine di valutare il grado di recepimento degli indirizzi regionali da parte dei medici prescrittori del SSR;

Alla luce di tutto quanto su esposto, si propone alla valutazione della Giunta regionale:

- di prendere atto dell'analisi farmaco-economica di cui all'Allegato A, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, effettuata dal Servizio Politiche del Farmaco regionale, su spesa e consumi della Puglia nel 2018 in relazione ai farmaci a base di Colecalciferolo come indicato in premessa;
- di raccomandare che i medici prescrittori prediligano, compatibilmente con le esigenze cliniche dei pazienti, l'utilizzo delle formulazioni multi dose di Colecalciferolo in gocce orali a minor costo, in luogo di quelle in fiale orali monodose, caratterizzate da costi di trattamento sensibilmente più elevati;
- di disporre l'implementazione delle azioni di monitoraggio e controllo sul rispetto delle disposizioni di cui al precedente punto, mediante la verifica dell'appropriatezza prescrittiva sulle prescrizioni farmaceutiche inerenti i medicinali a base di Vitamina D, con particolare riferimento al principio attivo Colecalciferolo di cui all'ATC A11CC05, da effettuarsi da parte delle Direzioni Sanitarie delle Aziende del SSR per il tramite delle strutture aziendali all'uopo dedicate, ivi compresi i servizi farmaceutici;
- di disporre quale obiettivo per i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Locali del SSR, l'aumento incrementale mensile del + 30% dell'utilizzo dei farmaci a basso costo a base di Colecalciferolo nelle formulazioni in gocce orali multi dose in luogo di una pari riduzione di quelle in fiale orali monodose a maggior costo;

"COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.Lgs. n. 118/2011 e DELLA L.R. 28/01 E S.M.E.I."

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia in entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. k) della Legge regionale n.7/1997.

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento;
- a voti unanimi espressi nei termini di legge:

DELIBERA

1. di **prendere atto** dell'analisi farmaco-economica di cui all'Allegato A, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, effettuata dal Servizio Politiche del Farmaco regionale, su spesa e consumi della Puglia registrati nel 2018 in relazione ai farmaci a base di Colecalciferolo, che evidenzia un marcato orientamento delle scelte mediche prescrittive verso le formulazioni in fiale orali monodose a maggior costo in luogo di quelle in gocce orali multi dose a minor costo, come dettagliatamente riportato in premessa;
2. di **raccomandare** che i medici prescrittori prediligano, compatibilmente con le esigenze cliniche dei pazienti, l'utilizzo delle formulazioni multi dose di Colecalciferolo in gocce orali a minor costo, in luogo di quelle in fiale orali monodose, caratterizzate da costi di trattamento sensibilmente più elevati;
3. di **disporre** l'implementazione delle azioni di monitoraggio e controllo sul rispetto delle linee di indirizzo di cui al precedente punto, mediante la verifica dell'appropriatezza prescrittiva sulle prescrizioni farmaceutiche inerenti i medicinali a base di Vitamina D, con particolare riferimento al principio attivo Colecalciferolo di cui all'ATC A11CC05, da effettuarsi parte delle Direzioni Sanitarie delle Aziende del SSR per il tramite delle strutture aziendali all'uopo dedicate, ivi compresi i servizi farmaceutici;
4. di **disporre** quale obiettivo per i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Locali del SSR, l'aumento incrementale mensile del + 30% dell' utilizzo dei farmaci a basso costo a base di Colecalciferolo nelle formulazioni in gocce orali multi dose in luogo di una pari riduzione di quelle in fiale orali monodose a maggior costo;
5. di **dare atto** che tale azione concorre al raggiungimento della riduzione della spesa farmaceutica regionale che rappresenta obiettivo di mandato per i Direttori Generali;

6. di **dare mandato** alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche di provvedere agli adempimenti rivenienti dal presente provvedimento ivi inclusa la notifica alle Aziende del SSR;
7. di **disporre** la pubblicazione sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia.

Il Segretario della Giunta
della Giunta Regionale
Avv. Silvia Piemonte

Il Presidente
dott. MICHELE EMILIANO

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato, è stato espletato nel rispetto della normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Responsabile P.O. Assistenza Farmaceutica erogata attraverso i Servizi Territoriali ed Ospedalieri
(Pietro Leoci)

Il Dirigente del Servizio Politiche del Farmaco
(Paolo Stella)

Il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche
(Vito Bavaro)

Il Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per tutti (Vito Montanaro)

Il Presidente della Giunta regionale
(Michele Emiliano)

Il Presente provvedimento è esecutivo
Il Segretario della Giunta
Avv. Silvia Piemonte

Allegato A alla DGR recante "Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci a base di COLECALCIFEROLO (ATC A11CC05)".

Tabella 1. Spesa Regione Puglia 2017-2018-2019 (in proiezione a 12 mesi) per farmaci a base di Colecalciferolo nel canale della Farmaceutica Convenzionata
(Fonte dati Edotto)

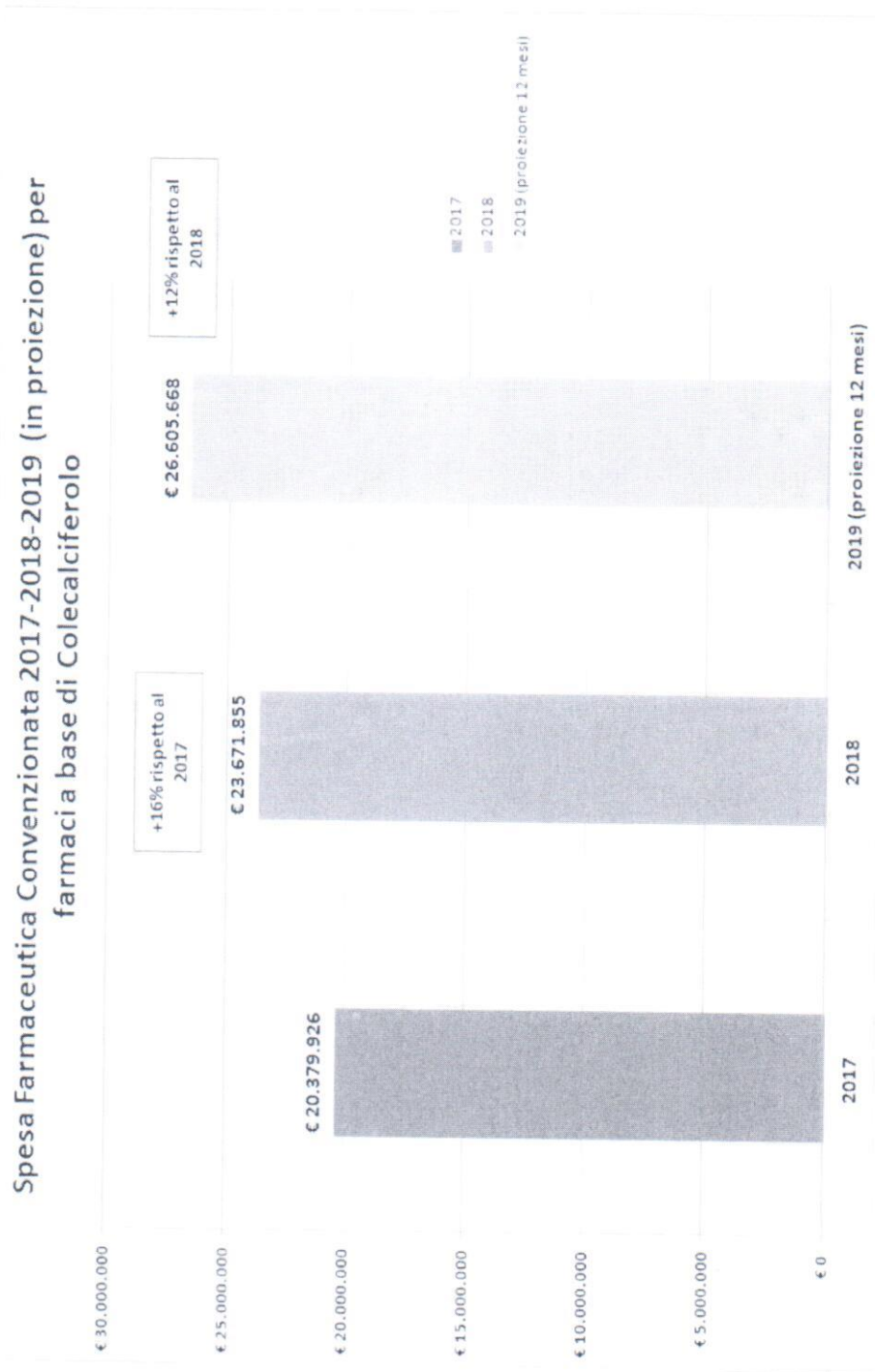


Tabella 2. Spesa Regione Puglia 2018 per farmaci a base di Colecalciferolo nel canale della Farmaceutica Convenzionata (Fonte dati Edotto)

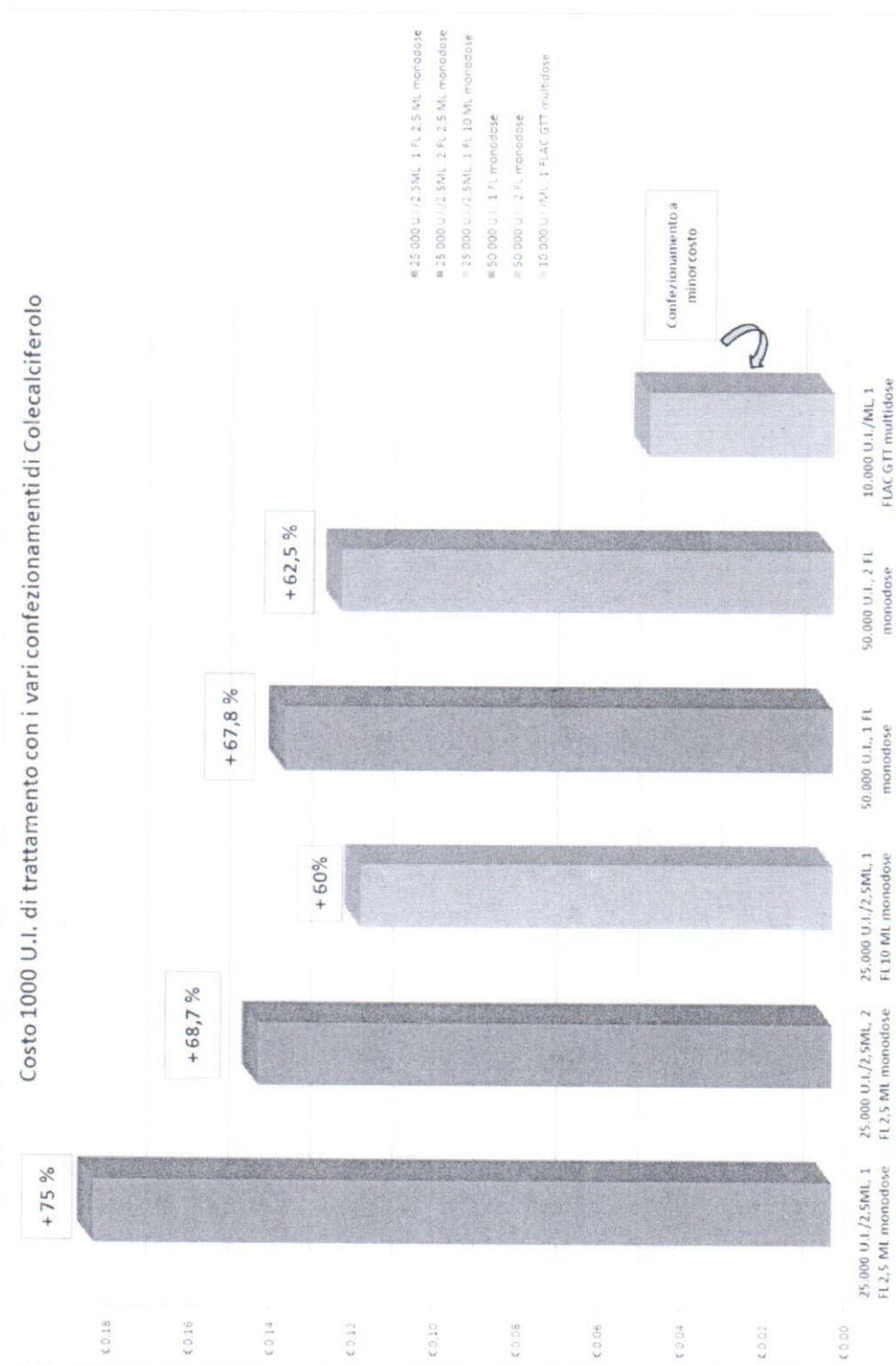
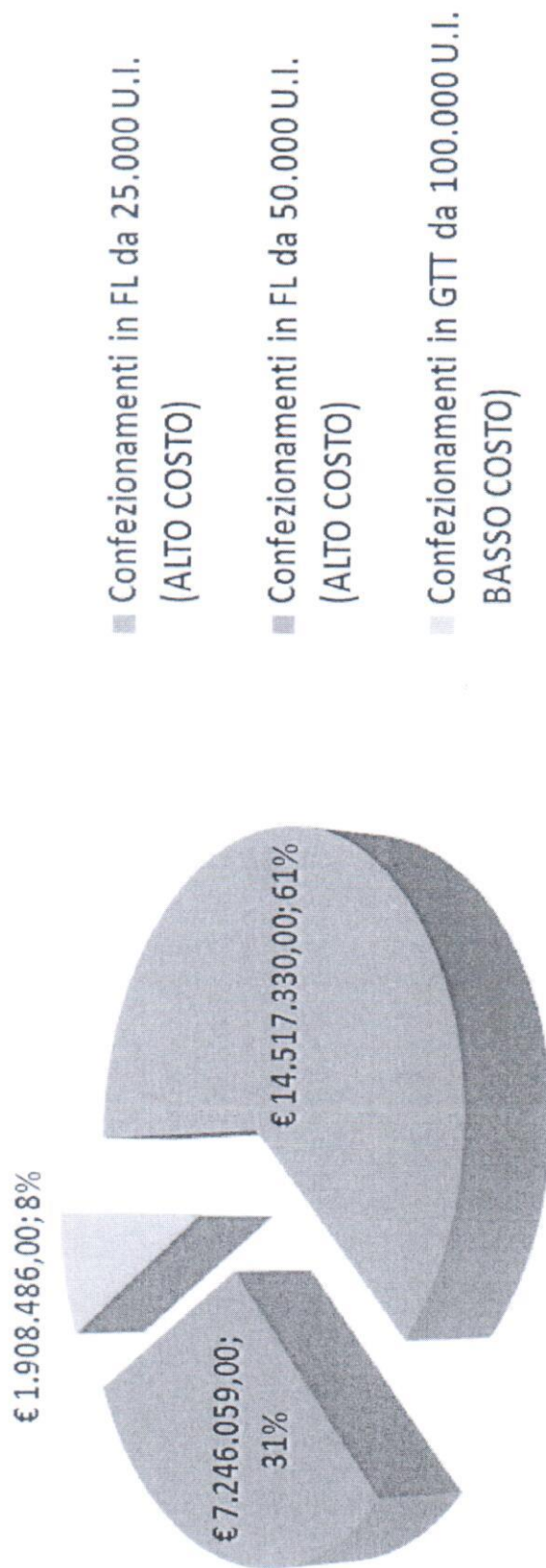


Tabella 3.

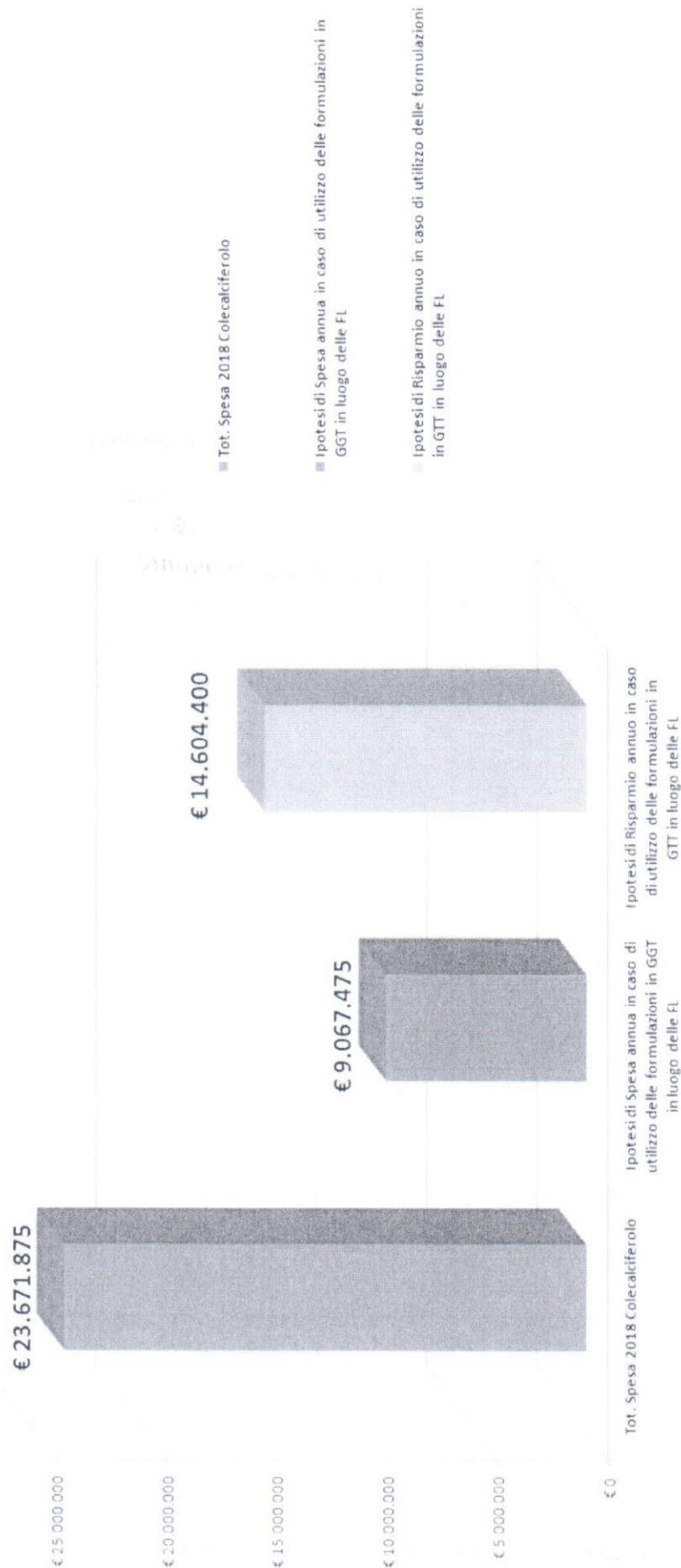
Suddivisione della spesa 2018 di Colecalciferolo nella Regione Puglia in base ai vari confezionamenti



Allegato A alla DGR recante "Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci a base di COLECALCIFEROLO (ATC A11CC05)".

Tabella 4.

**Ipotesi di Risparmio annuo su Spesa Farmaceutica Convenzionata Regione Puglia
in caso di utilizzo delle formulazioni in GTT di Colecalciferolo in luogo delle FL**



Il presente allegato di compone di n. 4 pagine
Il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche
Allegato A- pag. 4



Allegato unico alla deliberazione
n. 1851 del 14/10/2018
composta da n. 4/quote facciate
Il Segretario della G.R.

Avv. Silvia Piemonte

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;

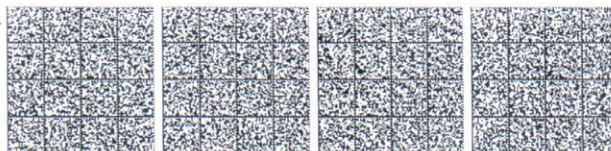
Visti il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato 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.

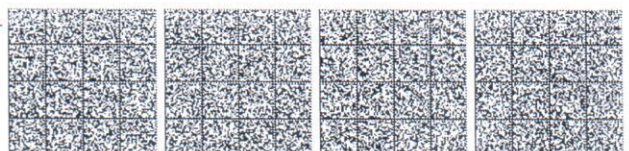
È istituita la Nota 96, in conformità con le modalità dell'allegato 1 della presente determina, di cui costituisce parte integrante e sostanziale.

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

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione “**prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D**” nell’adulto (>18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici :

indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D

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

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo
- colecalciferolo/Sali di calcio
- calcifediolo

previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)

- 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

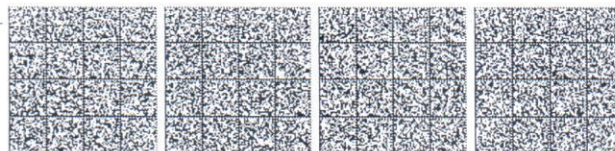
* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.

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)₂ 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).

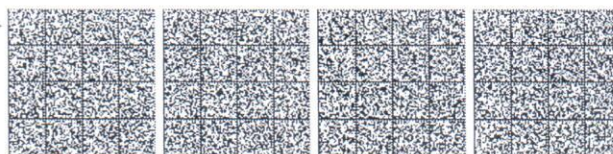
Evidenze disponibili

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



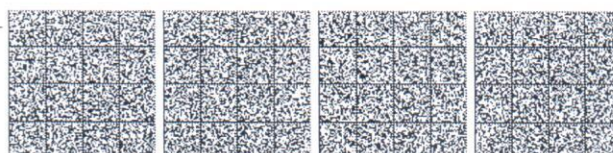
supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di diverse patologie (soprattutto extrascheletriche). I risultati di trial clinici randomizzati (RCT) di elevata numerosità non hanno confermato tali ipotesi e hanno delineato in oncologia e cardiologia aree di documentata inefficacia della 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>.



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.

(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 (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

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.

↓ NO

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

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

