

# **DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE E DELLO SPORT PER TUTTI**

# SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E **TECNOLOGICHE**

Servizio Politiche del Farmaco

Prot. n. A00/081/ 1920 del 11 1 1000 /

Alla cortese attenzione:

Direttori Generali e Sanitari

- -delle Aziende Sanitarie Locali
- -delle Aziende Ospedaliero Universitarie

(e per il loro tramite

ai Direttori dei distretti Socio Sanitari

ai Direttori di Farmacia Ospedaliera)

Rappr. Legali degli IRCCS ed Enti Ecclesiastici

(e per il loro tramite

ai Direttori di Farmacia Ospedaliera)

**Direttori Area Farmaceutica Territoriale** 

Direttori delle Aree Farm. delle AA.SS.LL.

Ordini Farmacisti Provinciali

Rappr. delle Organ. Sindacali MMG e PLS

Pres. Federfarma Provinciali

Pres. Ordine dei Medici Provinciali

Assofarm Puglia

Loro Sedi

Oggetto: Trasmissione Determinazioni AIFA.

Si trasmettono, in allegato per opportuna conoscenza, le seguenti determinazioni AIFA:

- Determina AIFA n. 1350/2016 "Abolizione della Nota n. 40 di cui alla determina 7 gennaio 2007:note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci".
- Determina AIFA n. 439/2017 "Aggiornamento della nota 90 di cui alla determina 4 gennaio 2007:note AIFA note 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci".



# DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE E DELLO SPORT PER TUTTI

# SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E TECNOLOGICHE

Servizio Politiche del Farmaco

 Determina AIFA n 446/2017 "Aggiornamento della nota 79 di cui alla determina 4 gennaio 2007: "note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci"

Cordialità.

Amm Istruttore A Palagiano

Il Funzionario Ser. Politiche del Farmaco

dott. Francesco Colasuonno

Il Dirigente di Servizio dott. Papio Stella

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

## DETERMINA 29 settembre 2016

Abolizione della Nota 40 di cui alla determina 7 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». (Determina n. 1350/2016). (16A07614)

(GU n.250 del 25-10-2016)

#### 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, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

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 e' 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, e successive modificazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8:

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanita' - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

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 concernenti i medicinali per uso umano nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

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

Vista la determinazione del 4 gennaio 2007 pubblicata nel

supplemento Ordinario n. 6 alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007;

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 (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

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

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

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

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione Note CUF), e successive modifiche;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007 - Serie generale; Visto il parere espresso dalla Commissione Consultiva Tecnico - Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 12-14 settembre 2016;

Ritenuto di dover provvedere alla abolizione della nota 40;

#### Determina:

#### Art. 1

E' abolita la nota 40 di cui alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007- Serie generale e successive modificazioni.

I medicinali, di cui alla nota 40, gia' collocati nella classe a) ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993 e successive modificazioni ed integrazioni, sono pertanto prescrivibili a carico del S.S.N. a partire dall'entrata in vigore del presente provvedimento, senza le limitazioni previste dalla nota.

### Art. 2

Company of the Compan

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana. Roma, 29 settembre 2016

p. Il direttore generale: Di Giorgio



# CHIARIMENTI IN MERITO ALL'ABOLIZIONE DELLA NOTA 40

In merito all'abolizione della Nota 40, l'Agenzia Italiana del Farmaco precisa che, con suddetto provvedimento (pubblicato in GU n. 250 del 25 Ottobre 2016), sono abolite le restrizioni alla rimborsabilità dei farmaci precedentemente inclusi in Nota che sono pertanto prescrivibili a carico del S.S.N. per tutte le indicazioni autorizzate. Relativamente alle condizioni e modalità di impiego, in particolare in riferimento all'applicazione del PHT-Prontuario della distribuzione diretta, rimangono invariate le modalità (continuità terapeutica ospedale-territorio con diagnosi e piano terapeutico) già adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano.

# DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 14 marzo 2017.

Aggiornamento della Nota 90 di cui alla determina 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». (Determina n. 439/2017).

# 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'articolo 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 s.m.i.;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e

Visto il decreto del Ministro della salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 18 novembre | 10 gennaio 2007 - Serie generale;

2016, al n. 1347, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Mario Melazzini:

Visto il decreto del Ministro della salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 6 febbraio 2017, al n. 141, con cui il prof. Mario Melazzini è stato confermato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993, nel quale sono state previste anche le «note relative alla prescrizione e modalità di controllo delle confezioni riclassificate», modificato ed integrato con successivi provvedimenti

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 (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto del 22 dicembre 2000 «Revisione delle "note" riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni», pubblicato nel supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2001, integrato e modificato con il successivo decreto 8 giugno 2001 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 179 del 3 agosto 2001:

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni:

Vista la determinazione AIFA 27 ottobre 2005: «Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 recante "Note AIFA 2004" (Revisione delle Note CUF)»;

Vista la determinazione 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»;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del Vista la determinazione AIFA 10 giugno 2009, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 141 del 20 giugno 2009, recante «Modifiche, relativamente all'inserimento della nota 90, alla determinazione 4 gennaio 2007: "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci"»;

Vista la determinazione AIFA 4 ottobre 2016, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 252 del 27 ottobre 2016, relativa alla «Classificazione, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano "Moventig"»;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 14-17 febbraio 2017.

#### Determina:

#### Art. 1.

L'allegato 1, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente determinazione, sostituisce il testo della Nota 90 di cui alla determinazione AIFA 10 giugno 2009, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 141 del 20 giugno 2009.

#### Art. 2.

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

Roma, 14 marzo 2017

Metilnaltrexone

Naloxegol

Il direttore generale: MELAZZINI

ALLEGATO

# NOTA 90

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

- costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:
  - terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno 2 settimane
  - resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni

## Background

Gli oppioidi, come indicato dalle linee guida Nazionali ed Internazionali per la terapia del dolore, nonché dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), rappresentano uno standard di cura per la gestione del dolore cronico da moderato a grave in pazienti con e senza diagnosi oncologica (O'Brein 2017).

Il più comune e persistente effetto collaterale di questi farmaci è rappresentato dalla costipazione indotta da oppioidi (CIO), dovuta ad una riduzione della motilità intestinale e delle attività secretorie associate, con conseguente formazione di feci dure e secche. A lungo termine la CIO può causare dolore addominale, dolore e bruciore rettale, stitichezza e diarrea alternata, emorroidi, formazione di fecalomi. La costipazione indotta da oppioidi può essere causa di interruzione del trattamento analgesico con oppioidi, o della sua riduzione del dosaggio, in particolare si stima che circa il 30% dei pazienti riduca o interrompa il trattamento con oppioidi proprio a causa di CIO (Olesen 2011). In aggiunta a ciò la CIO rappresenta un problema invalidante per i pazienti, essendo associato a stress psicologico, sofferenza fisica e isolamento sociale (Bell 2009a; Erichsén 2015).

Sebbene i dati epidemiologici siano estremamente variabili, si stima che la CIO interessi una percentuale compresa tra il 40% ed il 90% dei pazienti in trattamento con oppiodi (Wald 2016), con una prevalenza oscillante tra il 60% ed il 90% nei soggetti con patologie neoplastiche e tra il 40% ed il 60% nei soggetti con dolore non oncologico (Bruner 2015; Tack 2014). I dati di una survey condotta, a livello internazionale (includendo anche centri clinici italiani), su pazienti sia con dolore cronico oncologico che non oncologico in trattamento con oppioidi e lassativi, indicano che una percentuale di pazienti superiore a 80% continuava a soffrire di costipazione malgrado il trattamento con lassativi convenzionali (Bell 2009b).

Attualmente le opzioni disponibili per il trattamento della CIO sono le seguenti:

- interventi non farmacologici (stili di vita)
- interventi farmacologici di prima linea, tra questi sono riconosciuti i lassativi convenzionali quali lassativi idrofili o "di massa", lassativi lubrificanti, lassativi osmotici, lassativi stimolanti o di contatto, lassativi emollienti
- interventi farmacologici di seconda linea, per la popolazione che non risponde ai lassativi convenzionali: terapie target, quali gli antagonisti periferici del recettore  $\mu$  ("peripherally acting mu-opioid receptor antagonists" PAMORA), e "rescue medication" (clisteri evacuativi, manovre manuali)



Evidenze disponibili

In Italia gli antagonisti dei recettori periferici degli oppioidi con indicazione specifica per la CIO sono il metilnaltrexone e il naloxegol.

Metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo degli oppioidi legantisi al recettore μ- oppioide, con una potenza 8 volte minore per i recettori degli oppioidi di tipo ^ e affinità molto ridotta per i recettori degli oppioidi di tipo ^ Essendo un'ammina quaternaria, l'abilità di metilnaltrexone di attraversare la barriera ematoencefalica è limitata. Ciò consente al metilnaltrexone di agire come antagonista μ -oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioido-mediati sul sistema nervoso centrale. La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro nei pazienti adulti con dolore cronico (tranne pazienti sottoposti a cure palliative con malattia avanzata) è di 12 mg (0,6 mL di soluzione) per via sottocutanea, secondo necessità, somministrata ad almeno 4 dosi settimanali, fino a una volta al giorno (7 dosi a settimana). Nei pazienti adulti con malatia avanzata (pazienti sottoposti a cure palliative) la dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 8 mg (0,4 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 38-61 kg) o 12 mg (0,6 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 62-114 kg).

I trial registrativi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del metilnaltrexone nel trattamento della costipazione indotta da oppiacei in pazienti che ricevono cure palliative erano due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. Gli studi sono stati condotti per un periodo di quattro mesi su un totale di 287 pazienti (età media di 68 anni; 51% donne), con malattia in fase terminale ed un'aspettativa di vita limitata. Per la maggior parte di questi pazienti, la diagnosi primaria era una malattia cancerosa. Prima del trattamento con metilnaltrexone, i pazienti avevano ricevuto oppiacei per almeno 2 settimane ed un regime stabile di lassativi per almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio. L'eleggibilità è stata valutata sulla base di una costipazione definita sia come un numero di evacuazioni inferiore a tre nella settimana precedente all'inizio del trattamento con metilnaltrexone, sia come un'evacuazione clinicamente irrilevante (come determinato dall'investigatore) nelle 48 ore precedenti al trattamento. In entrambi gli studi i pazienti trattati con metilnaltrexone mostravano un tasso significativamente più alto di evacuazione entro 4 ore dalla dose in doppio-cieco rispetto ai pazienti trattati con placebo. Dall'analisi pooled dei due trial registrativi, il metilnaltrexone si è dimostrato in grado di indurre evacuazione nelle 4 ore successive alla somministrazione in oltre il 50% dei pazienti trattati rispetto al 14.6% del gruppo placebo (Nalamachu 2015). Ad oggi, in totale, sono disponibili in letteratura sette studi randomizzati, in doppiocieco, controllati vs placebo, in cui metilnaltrexone è stato utilizzato in pazienti con malattie terminali (Yuan 2000; Thomas 2008; Slatkin 2009) e in pazienti con dolore non oncologico (Michna 2011; Rauck 2012; Anissian 2012; Iyer 2011). Una meta-analisi che ha valutato sei di questi trial clinici ha dimostrato che metilnaltrexone era associato ad un rischio relativo di fallimento terapeutico pari a 0.66 (95%CI 0.63-0.73) rispetto al placebo (Brenner 2014).

Ulteriori studi hanno confermato che il metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppiacei (Rauck 2013; Bader 2013). Una recente meta-analisi in cui sono stati considerati oltre 1860 pazienti trattati con metilnaltrexone ha confermato l'effetto del farmaco sia su misure di outcome oggettive (quali il tempo alla defecazione e la loro frequenza) sia su outcome riportati dal paziente (Siemens 2016).

Naloxegol, un derivato peghilato del naloxone, funge da antagonista periferico dei recettori li per gli oppioidi presenti nel tratto gastrointestinale, riducendo in tale modo gli effetti costipanti degli oppioidi senza influire sugli effetti analgesici sul sistema nervoso centrale mediati dagli oppioidi. Il farmaco è somministrato per via orale una volta al giorno alla dose raccomandata di 25 mg.

L'efficacia e la sicurezza di naloxegol sono state valutate in due studi clinici di fase 3, randomizzati, controllati verso placebo e in doppio cieco, condotti in pazienti affetti da CIO e con dolore non correlato al cancro (Chey 2014; Webster 2013). I due studi di Fase III analizzati hanno avuto la durata di 12 settimane; sono stati considerati eleggibili i pazienti ambulatoriali affetti da dolore non neoplastico e in trattamento stabile con oppioidi (almeno 30 unità di oppioidi equivalenti alla morfina al giorno per almeno 4 settimane prima del reclutamento e affetti da CIO riferita dagli stessi soggetti). La CIO è stata confermata durante un periodo di pre-trattamento di due settimane ed è stata definita come <3 evacuazioni spontanee in media alla settimana, con sintomi da costipazione associati almeno al 25% delle evacuazioni. Entrambi gli studi avevano la potenza sufficiente ed erano stratificati in modo che almeno il 50% dei pazienti randomizzati ad ogni braccio di trattamento fosse

conforme ai criteri basali per essere classificati come soggetti con risposta inadeguata ai lassativi (per essere definiti tali, nel corso delle due settimane antecedenti alla prima visita dello studio, i pazienti dovevano aver riferito sintomi concomitanti di ClO di entità almeno moderata durante la terapia con almeno una classe di lassativi per un minimo di quattro giorni nel periodo antecedente lo studio). I pazienti trattati con Naloxegol 25mg hanno avuto la prima evacuazione post^dose dopo 7,6 ore dalla somministrazione rispetto alle 41,4 ore dei pazienti trattati con placebo (p<0,001). Inoltre Naloxegol 25 mg ha comportato una migliore risposta in termini di aumento del numero di evacuazioni dopo 12 settimane di trattamento, rispetto al placebo. Naloxegol ha dimostrato di essere maggiormente efficace nel sottogruppo di pazienti con risposta non adeguata ai lassativi convenzionali: la percentuale di pazienti responder era significativamente superiore nei pazienti trattati con naloxegol 25mg rispetto a placebo (47,7% vs 30, 1%; p<0,001) (Tack 2015; Garnock-Jones 2015).

Non sono disponibili al momento studi di confronto diretto tra metilnaltrexone e naloxegol. Le recenti revisioni di letteratura e le principali linee guida nazionali ed internazionali concordano nel circoscrivere l'utilizzo della terapia target con antagonisti periferici del recettore  $\mu$  ai soggetti che non rispondono alla terapia standard con lassativi per via orale (Larkin 2008; Gruppo Italiano per la Costipazione indotta da Oppioidi 2009; Swarm 2010; Candy 2011; Muller-Lissner 2016; Drewes 2016; O'Brein 2017).

#### Particolari avvertenze

In generale, in base ai dati cumulati ricavati dagli studi clinici, le reazioni avverse da farmaco più comunemente riportate in corso di trattamento con PAMORA sono state: dolori addominali, diarrea, nausea, e flatulenza. Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse gastrointestinali sono state classificate di entità da lieve a moderata.

Durante l'utilizzo post-marketing di metilnalterxone sono stati riportati casi rari di perforazione gastrointestinale in pazienti con una malattia allo stadio avanzato (Mackey 2010) e con condizioni che possono essere associate con la riduzione localizzata o diffusa dell'integrità strutturale nella parete del tratto gastrointestinale (ad esempio, ulcera peptica, pseudo ostruzione, malattia diverticolare, tumori infiltranti maligni del tratto gastrointestinale o metastasi peritoneali). Quando si utilizza metilnaltrexone bromuro in pazienti con queste condizioni o altre condizioni che potrebbero comportare l'integrità alterata della parete tratto gastrointestinale (ad esempio, il morbo di Crohn) deve essere preso in considerazione il profilo complessivo rischio-beneficio. I pazienti devono essere monitorati in caso di dolore addominale grave, persistente o peggiorato; se si verifica questo sintomo, metilnaltrexone bromuro deve essere interrotto.

Per quanto riguarda il medicinale naloxegol, al momento non sono segnalati casi di perforazione intestinale in corso di trattamento con naloxegol, tuttavia deve essere considerato che i soggetti con patologie a rischio per perforazione intestinale erano stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche e il farmaco è esplicitamente controindicato non solo in caso di occlusione gastrointestinale, ma anche in caso di neoplasie sottostanti che comportino un aumentato rischio di perforazione (tumori maligni sottostanti dell'apparato gastrointestinale o del peritoneo; carcinoma ovarico ricorrente o avanzato; neoplasie in trattamento con inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare - VEGF). Deve inoltre essere considerato che i trial registrativi di naloxegol escludevano soggetti con dolore correlato al cancro, per cui, a causa della limitata esperienza clinica in questa popolazione, è raccomandata cautela quando si prescrive naloxegol in questo setting di pazienti.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione 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.

#### **BIBLIOGRAFIA PRINCIPALE**

- Anissian L , Schwartz HW , Vincent K et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of acute opioid-induced constipation: phase 2 study in rehabilitation after orthopedic surgery. J Hosp Med 2012;7:67-72.
- Bader S, Dürk T, Becker G. Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;7:13-26.



- Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. J Opioid Manag. 2009;5:137–144.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid^induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). Pain Med. 2009;10:35^42.
- Brenner DM, Chey WD. An evidence-based review of novel and emerging therapies for constipation in patients taking opioid analysesics. Am J Gastroenterol Suppl 2014;2:38-46.
- Bruner HC, Atayee RS, Edmonds KP, et al. Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation. J Pain Res. 2015;8:289-94.
- Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev 2011; 1, CD003448.
- Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid^induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med. 2014;370:2387-96.
- Drewes AM, Munkholm P, Simrén M, et al. Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction-Recommendations of the Nordic Working Group. Scand J Pain 2016;11:111-122.
- Erichsén E, Milberg A, Jaarsma T, et al. Constipation in Specialized Palliative Care: Prevalence, Definition, and Patient-Perceived Symptom Distress. J Palliat Med. 2015;18:585-92.
- Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108:1566-74.
- Garnock-Jones K. Naloxegol: A review of its use in patients with opioid-induced constipation. Drugs 2015;75: 419–425.
- $\bullet$  Iyer SS , Randazzo BP , Tzanis EL et al. Eff ect of subcutaneous methylnaltrexone on patient-reported constipation symptoms . Value Health 2011;14:177-83.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non^cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain 2004;112:372^380.
- Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:141737. doi: 10.1155/2014/141737.
- Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al; European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. Palliat Med. 2008;22:796-807.
- Leppert W, Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Sep;9(5):736-46.
- Mackey A, Green L, Greene P, et al. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. J Pain Symptom Manage 2010; 40: e1-e3.
- Michna E, Blonsky ER, Schulman S et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. J Pain 2011;12:554-62.
- Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. Pain Med. 2016 Dec 29. pii: pnw255. doi:10.1093/pm/pnw255. [Epub ahead of print]
- Nalamachu SR, Pergolizzi J, Taylor R Jr, et al. Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: A Responder Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials. Pain Pract. 2015;15:564-71.
- O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017 Jan;21(1):3-19.
- Olesen AE, Drewes AM. Validated tools for evaluating opioid-induced bowel dysfunction. Adv Ther. 2011;28(4):279-294.
- Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. Therap Adv Gastroenterol. 2015;8:360-72.
- Rauck RL, Peppin JF, Israel RJ et al. Oral methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. Gastroenterol 2012;142 (Suppl 1): S160.

- Rauck RL. Treatment of opioid-induced constipation: focus on the peripheral ^-opioid receptor antagonist methylnaltrexone. Drugs. 2013:73:1297-306.
- Rauck R, Slatkin NE, Stambler N, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Oral Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain. Pain Pract. 2016 Nov 17. doi: 10.1111/papr.12535.
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Relistor® (metilnaltrexone bromuro).
- $\bullet$  Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Moventig® (naloxegol ossalato).
- Rivista della Società Italiana di Medicina Generale N. 2. Aprile 2009 ^Gruppo Italiano per la Costipazione indotta da Oppioidi.
- Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and metaanalyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:401-12.
- Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. J Support Oncol. 2009;7:39-46.
- Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology on Adult Cancer Pain. JNCCN 2010;8:1046-1086.
- Tack J, Corsetti M. Naloxegol for the treatment of opioid-induced constipation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;8:855–861.
- Tack J, Lappalainen J, Diva U, et al. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioidinduced constipation and laxative inadequate response. Unit Eur Gastroenterol J 2015;3:471-480.
- Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med. 2008;358:2332-43.
- Wald A. Constipation. Advances in diagnosis and Treatment. JAMA 2016;315:185-191.
- Webster L, Chey WD, Tack J, et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:771-779.
- Yuan CS, Foss JF, O' Connor M et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. JAMA 2000;283:367-72.

#### 17A02258

DETERMINA 14 marzo 2017.

Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Iclusig», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 440/2017).

# 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



soggetti al vincolo del tetto e il relativo trend dei consumi nel periodo di vigenza dell'accordo, segnalando, nel caso, eventuali sfondamenti anche prima della scadenza contrattuale. Ai fini del monitoraggio del tetto di spesa, il periodo di riferimento, per i prodotti già commercializzati avrà inizio dal mese della pubblicazione del provvedimento nella Gazzetta Ufficiale, mentre, per i prodotti di nuova autorizzazione, dal mese di inizio dell'effettiva commercializzazione. In caso di richiesta di rinegoziazione del tetto di spesa che comporti un incremento dell'importo complessivo attribuito alla specialità medicinale e/o molecola, il prezzo di rimborso della stessa (comprensivo dell'eventuale sconto obbligatorio al SSN) dovrà essere rinegoziato in riduzione rispetto ai precedenti valori.

I tetti di spesa, ovvero le soglie di fatturato eventualmente fissati, si riferiscono a tutti gli importi comunque a carico del SSN, ivi compresi, ad esempio, quelli derivanti dall'applicazione della legge n. 648/1996 e dall'estensione delle indicazioni conseguenti a modifiche delle note AIFA.

#### Art. 2.

# Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «lclusig» è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo, internista (RNRL).

#### Art. 3.

## Disposizioni finali

La presente determinazione ha effetto dal quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 14 marzo 2017

Il direttore generale: MELAZZINI

17A02252

DETERMINA 14 marzo 2017.

Aggiornamento della Nota 79 di cui alla determina 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». (Determina n. 446/2017).

#### 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'Agenzia italiana del farmaco, 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 e integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Mario Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 6 febbraio 2017, al n. 141, con cui il prof. Mario Melazzini è stato conferma-

to direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993, nel quale sono state previste anche le «note relative alla prescrizione e modalità di controllo delle confezioni riclassificate», modificato ed integrato con successivi provvedimenti;

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:

Visto il decreto del 22 dicembre 2000 «Revisione delle "note" riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni», pubblicato nel supplemento ordinario della *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2001, integrato e modificato con il successivo decreto 8 giugno 2001 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 179 del 3 agosto 2001;

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

Vista la determinazione AIFA 27 ottobre 2005: «Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 recante "Note AIFA 2004" (Revisione delle Note CUF)»;

Vista la determinazione 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»;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007 - Serie generale;

Vista la determinazione AIFA del 22 maggio 2009 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 150 del 1º luglio 2009, recante «Modifiche, con riferimento alla nota AIFA 79, alla determinazione 4 gennaio 2007: "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci".»;

Vista la determinazione AIFA del 16 luglio 2009 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 180 - del 5 agosto 2009, recante: «Modifiche alla Nota AIFA 79 di cui alla determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco del 22 maggio 2009»;

Vista la determinazione AIFA del 7 giugno 2011 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 137 - del 15 giugno 2011, recante: «Modifiche alla Nota AIFA 79, di cui alla determinazione del 16 luglio 2009»;

Vista la determinazione AIFA del 14 maggio 2015 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 115 - del 20 maggio 2015, recante: «Modifiche alla Nota AIFA 79, di cui alla determinazione del 7 giugno 2011»;

Vista la determinazione AIFA del 6 giugno 2016 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 158 - dell'8 luglio 2016, recante: «Modifica del regime di fornitura e dei prescrittori per i medicinali per uso umano a base di "denosumab 60 mg" soluzione iniettabile.»;

Vista la determinazione AIFA del 18 luglio 2016 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 191 - del 17 agosto 2016, recante: «Rettifica della determina n. 782/2016 del 6 giugno 2016, concernente la modifica del regime di fornitura e dei prescrittori per i medicinali per uso umano a base di "denosumab 60 mg" soluzione iniettabile»;

Ritenuto di dover modificare il testo della Nota 79 relativamente all'aggiornamento dei medici prescrittori dei medicinali per uso umano a base di «denosumab 60 mg» soluzione iniettabile;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 14-17 febbraio 2017;

#### Determina:

#### Art. 1.

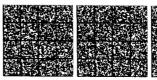
L'allegato 1, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente determinazione, sostituisce il testo della Nota 79 di cui alla determinazione AIFA del 18 luglio 2016 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale n. 191 - del 17 agosto 2016.

#### Art. 2.

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

Roma, 14 marzo 2017

Il direttore generale: MELAZZINI







ALLEGATO 1

## NOTA 79

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

Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche
 vertebrali o di femore

Condizione	Trattamento I scelta a	II scelta	III scelta
1-2 fratture <sup><u>b</u></sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
≥ 3 fratture  ≥ 1 frattura + T-score colonna o femore <sup>c</sup> ≤ -4  ≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die	Teriparatide <sup>g</sup>	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup>	Alendronato (± vit.D) Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato <sup>f</sup>
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

o non vertebrali e non femorali

THE TOTAL CHOIL	icinoran		
+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>‡</sup>

 Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:

Condizione	l scelta <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	denosumab	
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> , Denosumab <sup>e</sup>		
T-score colonna o femore <sup>c</sup> ≤ -4			
T-score colonna o femore <sup>£</sup> ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni:  1) Familiarità per fratture di vertebre o femore	Alendronato (± vit.D), Risedronato,	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup> , Ibandronato	Stronzio ranelato <sup><u>f</u></sup>
<ol> <li>Comorbilità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, parkinson,</li> </ol>		Raloxifene, Bazedoxifene	

	sclerosi multipla, grave disabilità motoria)					
<u>a</u>	Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.					
р	Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%).					
<u>c</u>	Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.					
<u>d</u>	Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.					
<u>e</u>	Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo oncologo e specialista in medicina fisica e riabilitativa), Universitari o delle Aziende Sanitarie.					
<u>f</u>	Per il ranelato di stronzio la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie. Il ranelato di stronzio va riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche.					
g	Per il teriparatide 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.					

# **CONSIDERAZIONI GENERALI**

- Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati) (1). E' stato documentato inoltre che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (2,3). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi.
- La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.
- Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici.

#### **BACKGROUND**

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura (4). I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque.

Prima di avviare un trattamento farmacologico dell'osteoporosi vanno inoltre praticati gli accertamenti appropriati di diagnostica differenziale (4) ed escluse eventuali forme secondarie, che potrebbero beneficiare della sola rimozione della causa primitiva.

L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e quella sociale deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da rendere il *Number Needed to Treat per prevenire un evento fratturativo ragionevolmente accettabile* e giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine.

La valutazione del rischio di frattura e quindi la definizione di una soglia di intervento sono complicate dall'interagire di più fattori di rischio per frattura, oltre che dal diverso profilo di efficacia, di aderenza e di sicurezza ed infine dal diverso costo dei farmaci disponibili.

Va innanzitutto sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura, soprattutto se vertebrale o femorale, e/o riduzione della densità ossea valutata mediante DXA (studi FIT, VERT, BONE e SOTI, FREEDOM, FPT). Per tali motivi appare prima di tutto giustificato il trattamento in prevenzione secondaria di soggetti con pregresse fratture vertebrali o femorali e soggetti con fratture non vertebrali o femorali con dimostrata riduzione della densità ossea. All'interno di questa categoria risultano a rischio estremamente alto soggetti con fratture multiple, soggetti in cui la frattura si associa a una riduzione marcata della densità ossea o a terapia cortisonica, o soggetti con nuove fratture vertebrali o femorali dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione delle altezze vertebrali di almeno il 20%).

In prevenzione primaria, cioè prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età ≥50 anni la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interazione di più fattori di rischio, non solo densitometrici, oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. E' opportuno che tutti questi fattori siano accuratamente valutati prima di intraprendere o meno un trattamento. Vi sono anche fattori di rischio (fumo, abuso di alcool) che, in quanto modificabili, sono tuttavia esclusi dal calcolo del rischio ai fini della prescrivibilità di farmaci a carico del SSN. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni è stato possibile sviluppare algoritmi matematici ed informatici per la stima del rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) nei successivi 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica in combinazione con i fattori di rischio di frattura meglio conosciuti (es. FRAX®). Uno strumento analogo chiamato DeFRA, derivato dal FRAX® ma che ne supera alcuni limiti intrinseci e consente una considerazione più accurata dei fattori di rischio, è stato sviluppato in Italia dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro (SIOMMMS) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) (5) In attesa di una verifica dell'applicabilità nella pratica clinica di tali algoritmi matematici informatizzati, una ragionevole semplificazione è la loro espressione con diagrammi di flusso, che prevedano la valutazione integrata ed inequivocabile dei maggiori fattori

di rischio per frattura (allegato A). Il fattore densitometrico è stato semplificato mediante il ricorso a due soglie densitometriche DXA a livello di colonna o di femore, con rischio paragonabile a quello dei soggetti con pregresse fratture: T score ≤-4.0 in assenza di altri fattori di rischio o ≤-3.0 se associato ad ulteriori importanti fattori di rischio quali familiarità per fratture vertebrali o femorali e presenza di comorbilità dimostratesi associate di per sé ad un aumento del rischio di frattura (artrite reumatoide e altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie croniche intestinali, AIDS, parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria) (6,7). Si ricorda, al fine di evitarne un uso inappropriato, che le indicazioni all'esecuzione della densitometria sono limitate e definite dalle linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'Osteoporosi (4) e dai Livelli Essenziali di Assistenza. Una condizione di rischio di frattura elevato è stata documentata anche per i pazienti in trattamento cortisonico cronico, indipendentemente dalla condizione densitometrica. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica pertanto l'estensione della Nota 79 a donne postmenopausali e uomini di oltre 50 anni in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi. Analogamente, le terapie con inibitori dell'aromatasi utilizzate per prevenire le recidive di carcinoma della mammella o la deprivazione androgenica nel trattamento del carcinoma della prostata avanzato, modificando un assetto ormonale fondamentale per il controllo del rimodellamento osseo, accelerano la perdita ossea e aumentano il rischio di frattura. Vari trial randomizzati hanno dimostrato che i bisfosfonati e il denosumab sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta da queste terapie e potrebbero avere anche un ruolo adiuvante (8).

# Evidenze disponibili di efficacia dei farmaci

Va ricordato che in soggetti anziani, in particolare istituzionalizzati, per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili documentazioni di efficacia con la sola correzione dell'apporto di calcio e vitamina D.

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata in donne osteoporotiche in postmenopausa, rispetto al solo calcio e vitamina D, l'efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e, anche se per alcuni farmaci con minore evidenza, quello di fratture non vertebrali (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, teriparatide, ranelato di stronzio) (9-11). La riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali è compresa tra 30 e 70%, con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT) fra 10 e 20 tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore è ben documentato solo per alcuni farmaci (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab).

Un requisito fondamentale perché l'intervento farmacologico sia utile è inoltre un'adeguata aderenza al trattamento.

In considerazione delle attuali evidenze in termini di efficacia, rapporto costo/efficacia (12), aderenza e rischio di effetti avversi dei vari farmaci attualmente disponibili, è possibile suddividerli in prima, seconda e terza scelta a seconda del tipo e della severità della condizione osteoporotica. Anche nell'osteoporosi, come già praticato in altri ambiti appare pertanto possibile ed opportuno adeguare l'intervento terapeutico al grado di rischio di frattura, nell'ottica di un "treatment-totarget". Il passaggio dalla prima scelta alla successive richiede la presenza di intolleranza,

incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente, o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Anche l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o femorale durante trattamento con farmaci della nota da almeno un anno può giustificare il passaggio ad altra categoria terapeutica.

L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamina D-carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Il denosumab, anticorpo monoclonale anti-RANKL, è un potente inibitore del riassorbimento osseo osteoclastico che ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali in donne in post-menopausa con osteoporosi e di fratture vertebrali in maschi sottoposti a terapia androgeno depletiva.

Nel maschio l''efficacia terapeutica è stata valutata in *trials* controllati e randomizzati per alendronato, risedronato, zoledronato, ranelato di stronzio e denosumab, ai quali pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del *trials* era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli di alcuni bisfosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più trial randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in trial randomizzati per risedronato e alendronato. In uno studio la terapia con teriparatide si è dimostrata superiore ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura in soggetti in terapia cronica con cortisonici.

### Particolari avvertenze

Nella decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico e nella scelta di quest'ultimo va considerato anche il profilo di safety dei vari farmaci attualmente disponibili (13). Alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato appartengono alla classe dei bisfosfonati. Questi farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono farmaci anti-infiammatori non steroidei o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). Anche se raramente è stato inoltre riportato con l'uso dei bisfosfonati un quadro clinico caratterizzato da dolore severo, talora disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta similinfluenzale (reazione di fase acuta) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito alle prime somministrazioni endovenose degli aminobisfosfonati.

I bisfosfonati sono controindicati nella grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 ml/min). Nei pazienti ad elevato rischio di frattura affetti da questa patologia può essere valutato l'impiego del denosumab, dopo aver escluso disordini secondari del metabolismo minerale ed osseo, ed in particolare una condizione di osso adinamico, e considerando che i dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza sono attualmente limitati. Si ricorda inoltre che in questi pazienti,

oltre ad essere raccomandata una supplementazione con vitamina D3, può essere indicato il ricorso anche ai metaboliti 1-alfa-idrossilati della vitamina D (1). La terapia con bisfosfonati o con denosumab, anche se raramente, è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola/mascella, pare conseguente ad un'iniziale osteomielite. Si raccomandano a tutti i pazienti in trattamento con bisfosfonati o denosumab una rigida ed attenta igiene orale ed un'adeguata profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc). Se necessari, è inoltre preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc) prima di avviare una terapia con bisfosfonati o denosumab.

Con l'uso, specie se prolungato, di bisfosfonati o con quello di denosumab sono state segnalate raramente fratture del femore in sedi atipiche (sottotrocanteriche o diafisarie). 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. Sono spesso bilaterali e pertanto deve essere esaminato anche il femore controlaterale. Durante il trattamento i pazienti devono essere informati circa la possibilità di questi sintomi ed invitati a segnalarli. E' stata talvolta riportata una difficile guarigione di queste fratture. Il bilancio complessivo dei benefici e dei rischi di questi farmaci nelle indicazioni terapeutiche autorizzate rimane comunque nettamente favorevole. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia sulla base di una valutazione individuale dei benefici e dei rischi sul singolo paziente.

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi non è stata ancora stabilita. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi potenziali della terapia con bisfosfonati, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Con l'uso di potenti inibitori del riassorbimento osseo come il denosumab sono stati descritti casi anche gravi di ipocalcemia. Si ribadisce l'importanza che tutti i pazienti candidati ad un trattamento per l'osteoporosi, ed in particolare con questo farmaco, abbiano un adeguato apporto di calcio e siano preventivamente supplementati con vitamina D (1), da garantirsi anche durante il trattamento. I pazienti trattati con denosumab possono inoltre sviluppare infezioni cutanee (principalmente celluliti), tali da richiedere talora l'ospedalizzazione. Per l'esperienza clinica ancora limitata appare opportuno che l'impiego del denosumab venga riservato ai casi con rischio elevato di frattura e nei quali non sia praticabile la terapia con bisfosfonati.

L'uso dei modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERM: raloxifene, basedoxifene) si è associato ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso (TEV).

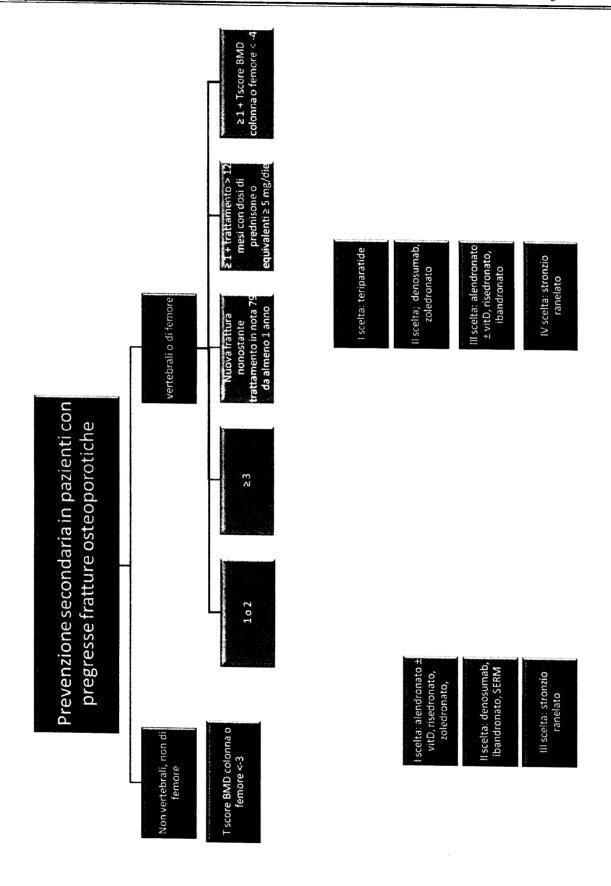
La terapia con ranelato di stronzio si associa al rischio di reazioni allergiche anche gravi (rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici o sindrome DRESS, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), ad un incremento del rischio di trombo-embolismo venoso e a complicanze cardiovascolari (CV), tra cui infarto del miocardio. Il ranelato di stronzio va pertanto riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche. E' controindicato nei pazienti con TEV in corso o pregresso od in condizioni di immobilizzazione temporanea o permanente e va usato con cautela nei pazienti di età superiore agli 80 anni a rischio di TEV. E' controindicato nei pazienti affetti o con anamnesi di cardiopatia ischemica,

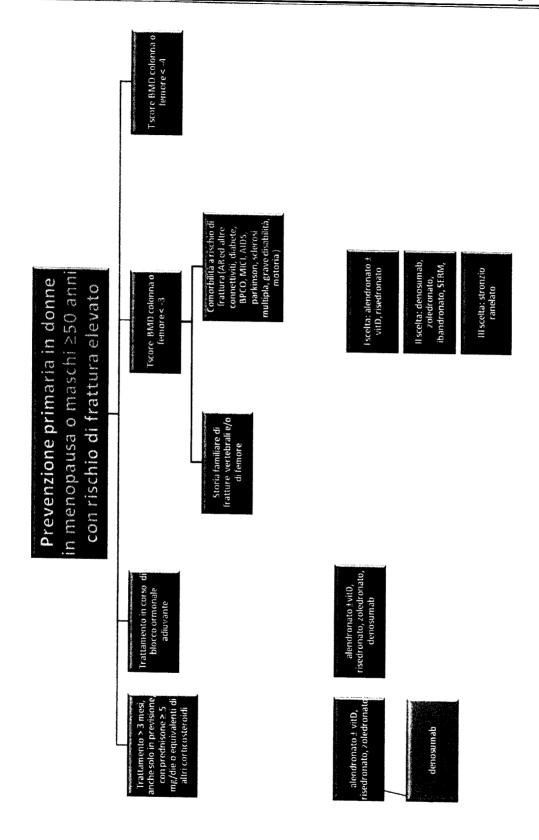
arteriopatia periferica, patologie cerebrovascolari, ipertensione arteriosa incontrollata. Un'attenta valutazione del bilancio rischi/benefici va comunque fatta anche in altre condizioni di rischio CV medio-alto (es.ipertensione in trattamento, dislipidemia, diabete, fumo, insufficienza renale cronica). Ciò giustifica la necessità di limitare la prescrivibilità a specialistici e un attento monitoraggio anche CV, generalmente ogni 6-12 mesi.

Il trattamento cronico con teriparatide provoca in alcuni modelli animali la comparsa di osteosarcomi. Anche se i dati di farmacovigilanza finora disponibili sembrano escludere tale possibilità nell'uomo, ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati, anche in considerazione della severità dell'osteoporosi nei pazienti ai quali questo farmaco è destinato.

#### **Bibliografia**

- 1. Adami S et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Reumatismo. 2011;63:129-47
- 2. Adami S, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2009;20:239-44.
- 3. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study J Bone Min Res 2006;21:1565-1570.
- Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Società Italiana di Reumatologia. Linee guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi. www.siommms.it, www.reumatologia.it
- Adami et al. <u>Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description.</u> Clin Exper Rheum 2010;28:561-70. https://defra-osteoporosi.it/
- 6. <u>Dennison EM et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone. 2012;50:1288-93.</u>
- 7. Reyes C et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. Osteoporos Int 2014;25:1751-8.
- 8. Coleman R et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Onc 2014; mdu103. Doi:10.1093/annonc/mdu103
- Murad MH et al. <u>Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility</u> <u>fractures: a systematic review and network meta-analysis.</u> J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1871-80
- Hopkins RB et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. BMC Musculoskeletal Disorders 2011;12:209
- 11. Freemantle N et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. Osteoporos Int 2013;24:209-17.
- 12. Adami S et al. <u>Treatment Thresholds for Osteoporosis and Reimbursability Criteria: Perspectives Associated with Fracture Risk-Assessment Tools.</u> Calcif Tissue Int. 2013; 93:195-200
- 13. Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMMS); Italian Society of Rheumatology (SIR). <u>Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature.</u> Reumatismo. 2013;65:143-66.





17A02253

