



In questo numero:

- *APPROPRIATEZZA
PRESCRITTIVA DELLA
VITAMINA D ED
ANALOGHI*
- *APPROPRIATEZZA
PRESCRITTIVA DEGLI
INIBITORI DI POMPA
PROTONICA (IPP)*
- *APPROPRIATEZZA
PRESCRITTIVA DEGLI
IPOGLICEMIZZANTI*
- *APPROPRIATEZZA
PRESCRITTIVA DI
STATINE ED EZETIMIBE*

Update dal Servizio Farmaceutico

*A cura di S.C. Farmaceutica Territoriale
ASL VC*



APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLA VITAMINA D ED ANALOGHI

Il colecalciferolo è una forma di vitamina D che viene utilizzata per trattare o prevenire diverse problematiche associate a una carenza di questo nutriente, in particolare condizioni che interessano le ossa e la pelle.

Il colecalciferolo agisce aumentando i livelli di vitamina D nell'organismo. Favorisce l'assorbimento di calcio nell'apparato digerente e ne regola le funzioni nel corpo.

Ne esistono diverse formulazioni, dalle compresse alle soluzioni.

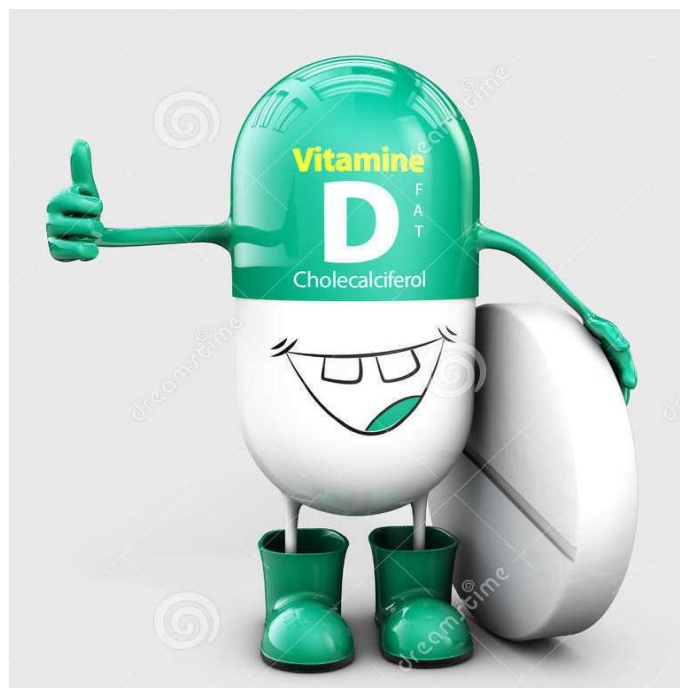
I dati pubblicati nel **Rapporto OsMed 2020** evidenziano che la vitamina D, in Italia, rappresenta la prima categoria in termini di spesa tra i farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, la seconda per le malattie dell'apparato gastrointestinale e la terza tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa convenzionata. Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole aumento del consumo di vitamina D, con un incremento di spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Sono classificate in fascia A le seguenti molecole che afferiscono alla classe farmacologica della vitamina D ed analoghi: alfacalcidolo (ATC A11CC03), calcitriolo (ATC A11CC04), colecalciferolo (ATC A11CC05) e calcifediolo (ATC A11CC06).

Per fronteggiare questo consumo AIFA con determina 1533 del 22 Ottobre 2019 ha istituito la Nota 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).

I farmaci ricompresi nella Nota 96 sono colecalciferolo (vitamina D3), colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo, e la prescrizione di questi a carico del SSN avviene sulla base di specifiche condizioni cliniche, delineate in relazione a nuovi criteri regolatori. Restano invece confermate le condizioni di rimborsabilità a carico del SSN di tali farmaci per i pazienti pediatrici, in attesa di un analogo processo di rivalutazione.

Suddetta Nota Aifa è consultabile al seguente link:
<https://www.aifa.gov.it/Nota-96>.



Formulazioni di vitamina D e suoi analoghi:

In commercio esistono diverse formulazioni farmaceutiche di vitamina D (circa 40 specialità medicinali).

Il colecalciferolo è la molecola più prescritta. I “flaconcini monodose” da 25 000 UI e da 50 000 UI sono le formulazioni farmaceutiche più rappresentate.

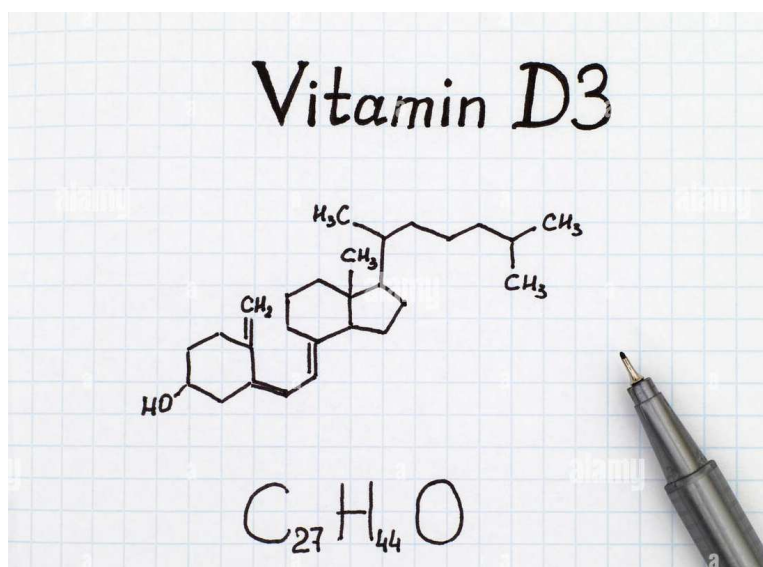
Pertanto, in considerazione di ciò, quanto segue riguarda l'appropriatezza d'uso del colecalciferolo.



Tabella 1. Differenza di costi tra le possibili forme farmaceutiche.

UNITÀ INTERNAZIONALI PER MESE	POSOLOGIA ATTUABILI (COME DA RCP)	CONFEZIONAMENTO	COSTO A CONFEZIONE	COSTO MENSILE
25 000	1 flacone/mese	COLECALCIFEROLO FL OS 25 000UI	4.50 €	4.50 €
	25 gtt/settimana	COLECALCIFEROLO GTT 10ML	4.50 €	1.12 €
30 000	30 gtt/settimana	COLECALCIFEROLO GTT 10ML	4.50 €	1.35 €
40 000	20 gtt x 2/settimana	COLECALCIFEROLO GTT 10ML	4.50 €	1.80 €
50 000	1 flacone/mese	COLECALCIFEROLO FL OS 50 000UI	6.90 €	6.90 €
	25 gtt x 2/settimana	COLECALCIFEROLO GTT 10ML	4.50 €	2.25 €
	2 flaconi/mese	COLECALCIFEROLO 2FL OS 25 000UI	7.00 €	7.00 €
100 000	1 flacone/mese	COLECALCIFEROLO FL OS 100 000UI (6FL)	4.00 €	0.66 €
	1 flacone x 2/mese	COLECALCIFEROLO 2FL OS 50 000UI	6.90 €	12.00 €
	50 gtt x 2/settimana	COLECALCIFEROLO GTT 10ML	4.50 €	4.50 €

La *tabella 1* riporta, a titolo di esempio, la differenza di costi tra le possibili scelte in termini di forma farmaceutica, al netto delle unità internazionali (UI) somministrate. Si evidenzia che la scheda tecnica del colecalciferolo riporta come “la quota non metabolizzata venga accumulata nei tessuti adiposi e muscolari, per essere resa poi disponibile in funzione del fabbisogno dell’organismo: per questo motivo può essere somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale”. (fonte dati GALLERY-Compendio farmaceutico web- 13/04/2022)





APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLA VITAMINA D ED ANALOGHI

Indicazioni terapeutiche autorizzate colecalciferolo

a) Prevenzione della carenza di vitamina D

- in maniera sistematica nel neonato (in particolare nel prematuro), nel lattante, nella donna in gravidanza (ultimo trimestre) e nella donna che allatta alla fine dell'inverno e in primavera, nel soggetto anziano, eventualmente nel bambino e nell'adolescente se l'esposizione solare è insufficiente;
- nelle seguenti condizioni: scarsa esposizione solare [...]; soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone); soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine; patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica); insufficienza epatica.

b) Trattamento della carenza di vitamina D

La carenza deve essere **accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio**. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D, e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio idoneo di vitamina D.

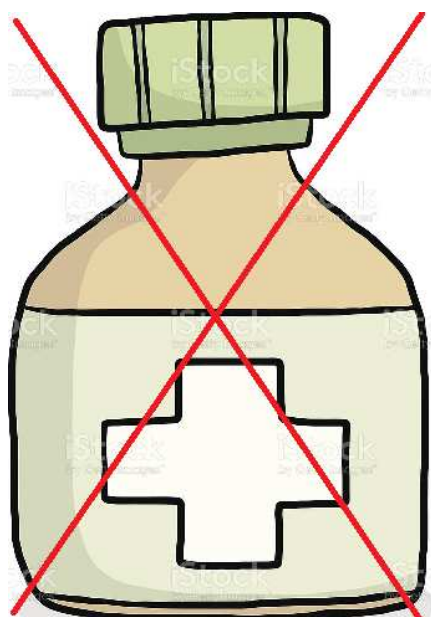
Ipotesi di risparmio

Alla luce della differenza di costi dei vari confezionamenti di colecalciferolo, è ipotizzabile uno scenario di potenziale risparmio della spesa, tramite lo switch delle prescrizioni dal "flaconcino monodose" alle "gocce per os".

Considerando che la maggior parte delle prescrizioni di vitamina D è rappresentato dai "flaconcini monodose", si può ipotizzare un sostanziale risparmio generato dallo switch delle confezioni da una forma farmaceutica verso l'altra. Nella fattispecie, partendo da un costo medio del formato "gocce per os" di circa € 4,50, la prescrizione in tale formato dello stesso numero di confezioni, anziché in "flaconcini monodose", comporterebbe un abbattimento della spesa SSN.

Alla luce di quanto sopra riportato, si richiede la massima collaborazione e attenzione di tutti gli operatori sanitari coinvolti, in un'ottica di ottimizzazione delle risorse e di appropriatezza delle prescrizioni di vitamina D ed analoghi rimborsati dal SSN.

La scrivente struttura al fine di ottemperare alle indicazioni regionali effettuerà, periodicamente, il monitoraggio delle prescrizioni.





APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP)

I controlli effettuati dai farmacisti della S.C. Farmaceutica Territoriale, nell'ambito delle prescrizioni degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP), come già più volte rappresentato negli anni precedenti, hanno evidenziato, che tali farmaci sono prescritti con molta frequenza per terapie superiori ad un anno e con dosaggi superiori a quanto contenuto nelle schede tecniche ministeriali.

Gli IPP, pur essendo farmaci efficaci e caratterizzati da un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, presentano effetti collaterali non trascurabili determinati, in caso di terapie a lungo termine e/o politerapie, principalmente nell'anziano, anche dall'interazione farmacologica (sia quella mediata dai citocromi che quella legata all'assorbimento gastrico).

Alla luce di quanto sopra esposto, si ritiene opportuno sottoporre all'attenzione dei medici prescrittori quanto segue.

La prescrizione degli IPP a carico del SSN è regolamentata dalle note 1 e 48, strumento normativo basato sulle evidenze scientifiche.

In particolare, la nota 1 concede gli IPP (pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo) a carico del SSN per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) oppure nei pazienti in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi, purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio: storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante, concomitante terapia con anticoagulanti, cortisonici o età avanzata.



La nota 48 (rabeprazolo, pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo) ne consente la prescrivibilità a carico del SSN per:

• durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)

1. ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione;
2. ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa (primo episodio);
3. malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio);

• durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno

1. sindrome di Zollinger-Ellison;
2. ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa recidivante;
3. malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Relativamente alla posologia, la somministrazione bis in die (BID) è prevista dalle sole indicazioni autorizzate in scheda tecnica alle dosi terapeutiche consentite:

- ❖ eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per 7 giorni;
- ❖ sindrome di Zollinger Ellison accertata, il cui trattamento deve essere continuato fino a quando clinicamente indicato.

In tutti gli altri casi gli IPP devono essere somministrati una volta al giorno (20-30 minuti prima di colazione) perché, pur avendo un tempo di dimezzamento compreso tra le 0,5 e le 2 ore, determinano una prolungata soppressione della secrezione acida, fino a 24 - 48 ore, che riprenderà soltanto quando nuove pompe protoniche verranno risintetizzate ed espresse sulla membrana luminale. Alle dosi impiegate comunemente questi farmaci riducono la produzione giornaliera di acido (sia basale, che in seguito a stimolazione) dell'80- 95%.

Per quanto sopra descritto, si ribadisce che al di fuori delle limitazioni previste dalle note 1 e 48, gli IPP non devono essere posti a carico del SSN ma possono essere prescritti, su ricetta bianca, a totale carico del cittadino.

E' inoltre raccomandabile, nell'ambito della classe, scegliere l'opzione terapeutica meno costosa.



APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEGLI IPOGLICEMIZZANTI

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia metabolica caratterizzata da una ridotta secrezione di insulina e da una resistenza dei tessuti periferici a questo stesso ormone. Si tratta della forma di diabete insulino-indipendente in quanto le cellule beta delle isole di Langerhans del pancreas conservano parte della loro funzionalità. In altri termini, il diabete mellito di tipo 2 è caratterizzato da insulino-resistenza.

Le cause del diabete di tipo 2 sembrano essere una combinazione di fattori genetici che conferiscono familiarità e predisposizione allo sviluppo della malattia e di fattori ambientali che concretizzano tale predisposizione. In particolare, il diabete di tipo 2 è spesso correlato ad obesità, sedentarietà, dieta ricca di zuccheri semplici, invecchiamento ed elevati livelli di colesterolo e trigliceridi.

Il diabete di tipo 2 insorge in maniera subdola poiché nel periodo iniziale tende ad avere un decorso pressoché asintomatico.

Iperglicemia, glicosuria, ipertrigliceridemia e iperuricemia, difatti, tendono a manifestarsi solo in fase avanzata, molto tempo dopo l'esordio della malattia. Difatti, nella maggior parte dei casi, la malattia viene diagnosticata casualmente.

Il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete mellito di tipo 2, secondo tutte le principali linee guida nazionali e internazionali, è rappresentato dalla METFORMINA, in considerazione della sua efficacia in monoterapia (riduce i livelli di HbA1c di circa 1-1,5% con un rischio di ipoglicemia quasi assente), al basso costo e del favorevole profilo di rischio.

Quando il trattamento con metformina non garantisce il mantenimento degli obiettivi terapeutici individualizzati, gli standard di cura italiani per il diabete e concordamente le raccomandazioni ADA-EASD (American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes) collocano al **secondo step** terapeutico, dopo la metformina, incretine, inibitori SGLT-2 e pioglitazone e al **terzo step** solo in triplice combinazione su sulfaniluree e glinidi.

In GU n. 19 del 25-1-2022 è stata pubblicata la nota AIFA 100 relativamente alla prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2.

Con l'introduzione della Nota 100, la classificazione dei farmaci utilizzati nella terapia del diabete mellito tipo 2 in base ai rispettivi regimi di fornitura subisce le seguenti modifiche:

- la prescrizione di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;
- la prescrizione delle associazioni di SGLT2i, GLP1-RA, DPP4i con altri principi attivi non in Nota (ad esempio metformina o insulina) passa da A/RRL a A/RR/Nota 100;
- la prescrizione delle associazioni di SGLT2i e DPP4i rimane in A/RRL (compilazione a carico di centri ospedalieri o specialisti internista, endocrinologo, geriatra).

Preme sottolineare che, **anche con l'introduzione della Nota 100, si conferma la metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete mellito tipo 2, salvo controindicazioni o intolleranza.**

La prescrizione di tutti i farmaci inseriti in Nota 100 è associata alla compilazione di una scheda di valutazione e prescrizione, sia da parte dello specialista SSN autorizzato dalla Regione che da parte del Medico di Medicina Generale.

Detta scheda di valutazione e prescrizione è disponibile in due versioni:

- 1) scheda di prima prescrizione, da compilare nel caso di un paziente che inizia il trattamento con uno dei farmaci in Nota;
- 2) scheda di rinnovo della prescrizione, da compilare nel caso di un paziente già in trattamento con uno dei farmaci in Nota e che continua con lo stesso oppure quando si renda necessaria la sostituzione con un altro farmaco in Nota.





APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DI STATINE ed EZETIMIBE

La prescrizione di statine (ATC C10AA), di ezetimibe (C10AX) ed ezetimibe associato (C10BA) è regolamentata dalla nota AIFA 13 istituita con determina 617/2014 e modificata con determina 475/2020.

La revisione nasce dalla necessità di definire i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile.

Solo dopo tre mesi di dieta e di modifica dello stile di vita adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le dislipidemie dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo), si può valutare l'inizio della terapia farmacologica. La terapia dovrebbe tuttavia essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dl e in quelli a rischio alto con livelli di LDL-C > 100 mg/dl.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come la modifica dello stile di vita. È inoltre raccomandabile, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci, la scelta dell'opzione terapeutica meno costosa.

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il trattamento di prima scelta per la terapia d'ingresso. È sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione.

L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL o abbia indotto effetti collaterali.

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente con l'obiettivo di prevenire gli eventi CV, sarà essenziale il monitoraggio clinico per poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la sua associazione con altri farmaci.

La nota 13 ha riconsiderato, su aggiornate basi farmacoterapeutiche, il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine; infatti l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo e che, utilizzato in monoterapia, riduce i livelli di LDL-C dal 15% al 22% dei valori di base.

Mentre il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è, perciò, molto limitato, l'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico.

Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione a una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del 15%-20%. Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine sia in forma preconstituita che estemporanea è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali le statine a dose considerata ottimale non consentono di raggiungere il target terapeutico.

Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è altresì ammessa, a carico del SSN, la monoterapia con ezetimibe.

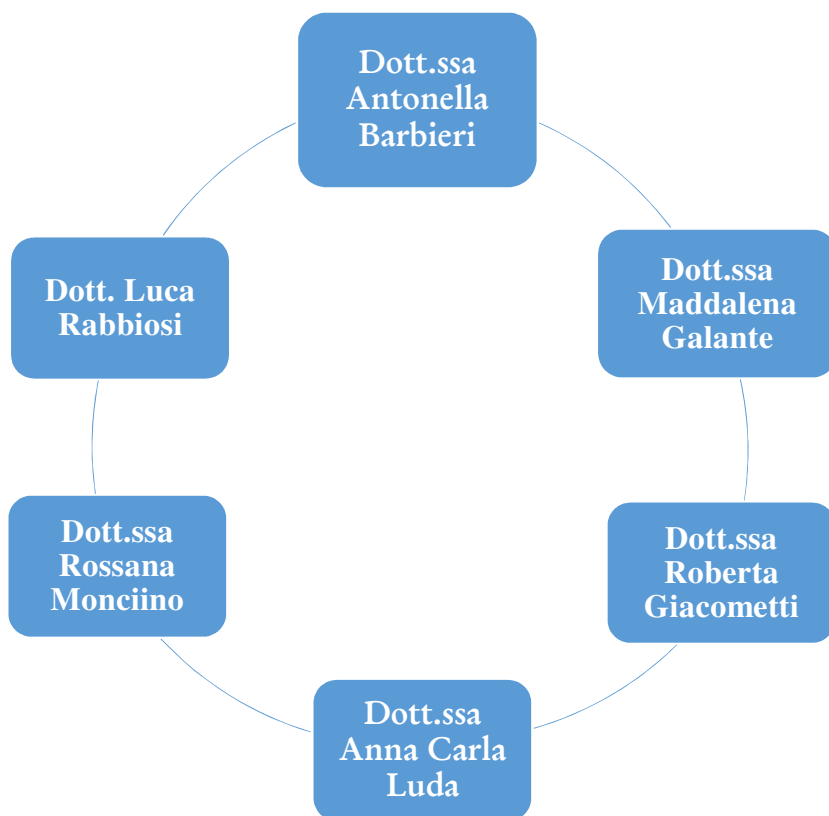
Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (> 40 mg).

Nei pazienti in trattamento con statine con HDL basse (< 40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl) il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.





Hanno collaborato a questo numero



A.S.L. VC

Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli