

DIREZIONE SANITARIA

Prot. 13276 del 3/9/2018

Ai Direttori dei Distretti Sanitari ASL RM6

per il loro tramite a tutti i medici di medicina generale e pediatria di libera scelta e specialisti ambulatoriali territoriali

Ai Direttori Sanitari dei Poli Ospedalieri

e per il loro tramite a tutti gli specialisti ospedalieri

Ai Direttori Sanitari delle Strutture Accreditate ASL RM6

e per il loro tramite a tutti gli specialisti dotati di ricettario SSR o preposti alla compilazione di Piani Terapeutici

Al Direttore del Dipartimento di Salute Mentale

e per il suo tramite a tutti gli specialisti dotati di ricettario SSR o preposti alla compilazione di Piani Terapeutici

Ai Dirigenti Farmacisti ospedalieri e territoriali

per le azioni di competenza nel PTOTA e nelle CAPD

Al Responsabile del Controllo di Gestione

p.c. **Al Direttore Generale ASL RM6**

Al Direttore Amministrativo ASL RM6

Oggetto: approfondimenti di appropriatezza farmaceutica.

Visti gli obiettivi di appropriatezza farmaceutica assegnati alle aziende sanitarie territoriali con DCA n. U00214 del 06/06/2017;

Considerato il Programma Operativo di monitoraggio dell'appropriatezza farmaceutica adottato con Delibera del DG n. 617 del 16/08/2017;

Recepiti il nuovo DCA n. 285 del 13/07/2018 ed il **recente Position Statement dell'Associazione Medici Endocrinologi, pubblicato sulla rivista "Nutrients"**;

Attribuita alla UOC Farmacia Territoriale, nell'ambito degli obiettivi di budget, la predisposizione di approfondimenti relativi al tema dell'appropriatezza prescrittiva;

Al fine di:

1. consentire una corretta erogabilità a carico del SSN;
2. razionalizzare la spesa farmaceutica convenzionata, orientando le scelte dei prescrittori verso i principi attivi con rapporto costo efficacia favorevole;
3. favorire l'adesione agli indicatori regionali;
4. disciplinare i percorsi di accesso alle terapie farmacologiche rendendoli omogenei e adeguati;

unitamente alla presente, si trasmette **l'approfondimento n. 10**, elaborato sul tema della **"Gestione clinica dell'ipovitaminosi D nell'adulto"**.

Si pone l'evidenza sulla necessità di utilizzo, con l'invito a:

- √ **prediligere a parità di indicazione terapeutica autorizzata, il trattamento a minor costo, anche ai sensi di quanto dettato dal codice di deontologia medica;**
- √ **indirizzare le prescrizioni nel corretto canale di erogazione, avendo cura di informare l'utente del beneficio economico derivante da una quota di compartecipazione agevolata;**
- √ uniformare procedure e comportamenti, nel rispetto dell'equità, offrendo così ad ogni cittadino che ne faccia richiesta, pari opportunità di accesso alle terapie;
- √ osservare la regolare segnalazione delle reazioni avverse (ADR) al Referente Aziendale della Farmacovigilanza, dott.ssa E. Casamassima.

Si coglie l'occasione per comunicare che:

1. gli approfondimenti di appropriatezza farmaceutica sono regolarmente pubblicati nel portale aziendale: www.aslroma6.it nella pagina:

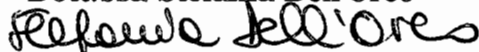
DISTRETTI- UOC FARMACIA TERRITORIALE- SPESA FARMACEUTICA

2. è in fase di allestimento nel portale aziendale, una sezione dedicata ai medici prescrittori ove verranno abilitati alla visione e stampa di tutti gli approfondimenti e la reportistica trimestrale delle prescrizioni per lo svolgimento degli audit distrettuali e dell'autovalutazione da parte del medico. Allo scopo verranno programmati e successivamente comunicati, specifici incontri formativi distrettuali.

Cordiali saluti.

Il Direttore UOC Farmacia Territoriale

Dott.ssa Stefania Dell'Orco



Il Direttore Sanitario

Dott. Mario Ronchetti



ASL RM6 - UOC FARMACIA TERRITORIALE

Dott.ssa S. Dell'Orco- Dott.ssa P. Mangiacapra

Introduzione

L'azienda USL RM6 ha già da tempo avviato un percorso d'informazione riguardo l'appropriatezza prescrittiva della Vit. D, attraverso la pubblicazione dell'approfondimento n. 2 del 12/01/2018.

Di recente è stato pubblicato un **Position Statement** dall'Associazione Medici Endocrinologi per il corretto utilizzo della Vitamina D, di cui è necessario dare evidenza alla classe medica.

In questo numero

Introduzione

Position Statement dell'AME

Bibliografia

Tanto sole non è sempre sinonimo di tanta vitamina D

Le molecole di vitamina D non sono tutte uguali

DCA n. 285/2018 "indicatori di appropriatezza farmaceutica regionali"

Analisi dei dati di spesa in ASL RM6

Allegato "Scheda prescrittiva regionale"

Position Statement - Clinical Management of Vitamin D deficiency in adults

Sono state di recente pubblicate, sulla prestigiosa rivista **Nutrients**, le Linee Guida per il corretto utilizzo della Vitamina D in caso di ipovitaminosi accertata, messe a punto dagli esperti **AME**, Associazione Medici Endocrinologi, sulla base dei dati di efficacia delle più recenti evidenze scientifiche.

Di seguito si riporta il testo integrale:

"Il documento di consenso dell'AME sulla **Gestione clinica dell'ipovitaminosi D nell'adulto**, si pone come riferimento per la comunità scientifica, che si confronta su questa condizione piuttosto frequente persino nel nostro Paese considerato il "*Paese del sole*", introduce Vincenzo Toscano, Presidente AME.

Negli ultimi anni la **Vitamina D** è stata al centro dell'attenzione e come endocrinologi sentivamo l'esigenza di trovare risposta a domande quali:

- La vitamina D è realmente una panacea?
- Protegge dal diabete e dal cancro?
- I medici devono focalizzare in maniera importante la loro attenzione sui livelli circolanti in tutta la popolazione?
- I preparati di Vitamina D sono tutti uguali?
- Il medico può scegliere qualsiasi preparato di Vitamina D e somministrarlo in maniera equivalente?

Bibliografia

Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodini I, Falchetti A, Guglielmi R, Papini E, Santonati A, Scillitani A, Toscano V, Triggiani V, Vescini F, Zini M; Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)

Position Statement: Clinical management of Vitamin D Deficiency in Adults.

Nutrients 2018 Apr 27;10(5)

L'Associazione Medici Endocrinologi, AME attraverso i suoi esperti ha fatto chiarezza su questi argomenti pubblicando un Position Statement dedicato, ove hanno raccolto quanto riportato nella letteratura scientifica più recente, nell'ottica metodologica della **Medicina basata sulle evidenze**, che ha sempre caratterizzato l'attività dell'AME.

La Vitamina D svolge funzioni importanti per la salute delle ossa, aiutando l'organismo ad assorbire il calcio, uno dei principali costituenti del nostro scheletro e prevenendo l'insorgenza di malattie ossee, come l'osteomalacia o l'osteoporosi. L'eventuale carenza di Vitamina D viene valutata attraverso un dosaggio nel sangue, che viene così interpretato, con qualche variazione secondo i diversi laboratori e soprattutto secondo i dettami delle differenti società mediche:

- **carenza <10 ng/mL;**
- **insufficienza: 10 – 30 ng/mL;**
- **sufficienza: 30 – 100 ng/mL;**
- **tossicità: >100 ng/mL.**

“I valori di Vitamina D attualmente adottati, prevedono quindi che i soggetti con un valore inferiore a 30 ng/dl possano essere dichiarati affetti da insufficienza di Vitamina D (ipovitaminosi D), spiega Roberto Cesareo, endocrinologo, Ospedale S.M. Goretti, Latina e primo firmatario del Position Paper.

Tale limite andrebbe rivalutato in quanto troppo alto, soprattutto in assenza di forti evidenze scientifiche. L'adozione di tali livelli costituisce uno dei motivi per cui si finisce per dichiarare “carenti di Vitamina D” tanti soggetti che poi probabilmente non lo sono. Nella consensus si è ritenuto più opportuno definire ridotti i valori di **Vitamina D** quando essi sono chiaramente al di sotto di 20 ng/dl.”

Sembra apparentemente una banalità tale differenza, ma una buona parte dei soggetti dichiarati “carenti di Vitamina D” cadono proprio in questa forbice che va tra i 20 ed i 30 ng/dl comportando così – come poi effettivamente si sta verificando -un' incongrua prescrizione di tale molecola. Al contrario, soggetti con **osteoporosi** o pazienti che assumono già **farmaci per la cura dell'osteoporosi** o altre categorie di soggetti significativamente più a rischio di carenza di vitamina D, è corretto che abbiano valori di Vitamina D superiore al limite di 30 ng/dl e quindi vadano trattati.

Nel documento viene messo in evidenza anche che nonostante ci sia una serie incontrovertibile di dati che associano la carenza di Vitamina D ad altre malattie, che non sono solo l'osteomalacia e l'**osteoporosi** (vedi **diabete mellito**, alcune **sindromi neurologiche**, **alcuni tipi di tumori**), non è dato sapere quali siano i dosaggi corretti di Vitamina D che possano essere utili per ridurre l'incidenza di queste patologie correlate.

Considerata l'inesistenza di evidenze scientifiche forti sulla correlazione vit. D/alter patologie, il farmaco diventa oggetto di iper-prescrizione incongrua, con il rischio di assumere tale molecola senza reali benefici.

Va ricordato che **la prevenzione dell'ipovitaminosi D passa attraverso uno stile di vita corretto, cioè un'adeguata esposizione alla luce del sole ed una dieta bilanciata.**

Va anche sottolineato, tuttavia, che con l'invecchiamento l'efficienza dei meccanismi biosintetici cutanei tende a ridursi e perciò è più difficile per le persone anziane produrre adeguate quantità di Vitamina D con l'esposizione alla luce solare. Quindi, nei pazienti con osteomalacia o osteoporosi, negli anziani soprattutto quelli più esposti alle cadute, nei soggetti che per forza di cose non possono esporsi in maniera adeguata alla luce solare, il trattamento con l'integrazione di Vitamina D va considerato. Una valida alternativa potrebbero essere le politiche di “fortificazione” dei cibi con Vitamina D, come avviene nei paesi dell'area scandinava, dove la radiazione solare è naturalmente meno ricca di raggi UVB.

Tanto sole non è sempre sinonimo di tanta vitamina D

È bene sapere che la luce solare, anche in Italia “definito il paese del sole”, per lunghi periodi dell’anno (autunno-inverno) non contiene una radiazione UVB sufficiente a far produrre Vitamina D nella cute; paradossalmente ciò si può verificare anche in estate, in quanto la più che opportuna applicazione di creme con filtri solari riduce la penetrazione dei raggi solari nella cute e, di conseguenza, la biosintesi di Vitamina D.

In letteratura è riportata una variabilità stagionale nei valori plasmatici di Vitamina D. Essi infatti tendono ad essere massimi in autunno e raggiungono un nadir nella primavera inoltrata. Non esiste una “raccomandazione” circa il periodo migliore nel quale eseguire il dosaggio della Vitamina D plasmatica. Certamente un valore basso, rilevato in autunno, è segno che le scorte di Vitamina D non sono state colmate nell’estate appena trascorsa ed è logico attendersi che in primavera questo paziente avrà una severa ipovitaminosi D.

Le molecole di vitamina D non sono tutte uguali

E’ necessario sapere che **le molecole di Vitamina D per il trattamento dell’ipovitaminosi D non sono tutte uguali**. La forma inattiva, quella di più comune utilizzo, è il **colecalciferolo**. Tale molecola, prescritta solitamente sotto forma di gocce o flaconcini da assumere o giornalmente o in assunzione mono-settimanale o a più lunga scadenza (mensile o anche bimensile) viene successivamente attivata in sede prima epatica e poi renale e, come tale, espleta i suoi effetti finalizzati in particolare ad un corretto assorbimento di calcio a livello intestinale e ad un controllo del metabolismo fosfo-calcico in sede ossea.

Esistono, oggi, altre molecole che sono già parzialmente o del tutto attive. Tra esse merita attenzione il **calcifediolo** che non necessita di essere attivato a livello del fegato e per le sue caratteristiche molecolari è, come si dice in gergo, **meno “liposolubile”** cioè permane meno nel tessuto adiposo rispetto alla precedente molecola menzionata, il colecalciferolo. Entrambe queste molecole non danno, se prescritte in modo appropriato e a dosi corrette, problemi, in particolare alterazione dei livelli del calcio nel sangue e/o nelle urine.

Il **calcifediolo** per la sua cinetica di azione e per la sua conformazione può trovare motivo di maggior utilizzo, per quanto detto, nei pazienti che hanno patologie epatiche di un certo rilievo e anche nei soggetti con **obesità** o **diabesità** e carenti di Vitamina D o in coloro che sono affetti da **problemi di malassorbimento** in sede intestinale. Anche il **calcifediolo** viene prescritto in gocce o in capsule molli in prescrizioni giornaliere, settimanali o mensili. Il colecalciferolo, di contro, trova la sua indicazione principe nei soggetti affetti da osteoporosi e/o che assumono contestualmente farmaci per la cura di tale patologia.

Infine i metaboliti del tutto attivi e che non necessitano quindi dell’attivazione epatica o renale trovano un campo di utilizzo molto più limitato, in particolare nei soggetti affetti da insufficienza renale o che sono carenti dell’ormone paratiroideo, quadro clinico che solitamente si riscontra nel soggetto operato di tiroide e di paratiroidi. Il loro ridotto utilizzo nel paziente con semplice carenza di Vitamina D è dettato dal fatto che, rispetto alle due molecole descritte in precedenza, queste espongono il paziente ad un maggior rischio di ipercalcemia e di aumentati livelli di calcio nelle urine.

DCA n. 285/2018 - "Indicatori di appropriatezza farmaceutica regionali".

Il colecalciferolo ha registrato nell'anno 2017 un'ulteriore incremento di spesa. Come si evince nella comunità scientifica vi è un forte dibattito sulla necessità di effettuare indagini di carenza, in assenza di condizioni patologiche e prognostiche.

In ambito regionale nel DCA n. 285 del 13/07/2018, il colecalciferolo viene riproposto come **Target 4: "target prescrittivo e utilizzo del confezionamento con costo/DDD più basso"**.

Nel dettaglio si punta al riallineamento della spesa procapite nazionale/assistibile (€3,15 vs €3,83) e si confermano le indicazioni relative:

- all'uso razionale dei confezionamenti con priorità al flacone multidose da 10ml. Si ricorda che, nell'ambito delle formulazioni orali il **flacone multidose** con contagocce da 100.000 UI ha un **costo inferiore a un terzo rispetto alle fiale monodose** e può sostituirle in quanto una volta aperto ha una validità di 5 mesi dall'apertura;
- alla compilazione della scheda prescrittiva regionale a cura degli specialisti all'atto di dimissione ospedaliera o prestazione ambulatoriale, al fine della successiva prescrizione a cura del MMG. Tale scheda andrà richiesta ai medici di medicina generale, dalle ASL negli incontri di audit per le valutazioni dei singoli casi. A tal proposito nel DCA 285/2018 il modello suddetto è stato sottoposto a revisione ed è allegato al presente documento.

Secondo tale scheda regionale, la Vitamina D potrà essere prescritta per la **prevenzione della carenza** in:

- gravidanza e allattamento
- trattamento con anticonvulsivanti (antiepilettici)
- trattamento a lungo termine con cortisonici

e per la **terapia della carenza di Vitamina D** documentata dall'indagine di laboratorio e nella terapia dell'osteoporosi, ma **solamente in associazione con farmaci prescritti secondo la Nota 79 dell' AIFA** (Denosumab e Bifosfonati).

Analisi dei dati di spesa in ASL RM6 (Fonte dati: Data Warehouse regionale)

Colecalciferolo (A11CC05)

2018*	Spesa netta	Spesa netta flacone 10ml	Totale DDD	Totale DDD flacone 10ml
Regione	9.346.019	1.058.375	115.681.531	30.595.500
ASL RM6	720.666	127.599	10.407.188	3.736.250
Distretto 1	154.885	13.858	1.996.531	406.750
Distretto 2	100.075	30.079	1.620.594	880.750
Distretto 3	127.211	14.193	1.573.594	413.500
Distretto 4	96.138	23.982	1.568.375	703.375
Distretto 5	97.000	12.371	1.560.688	364.250
Distretto 6	142.489	32.593	2.043.438	952.375

* agg.to Maggio 2018

Calcifediolo (A11CC06) ASL RM6

Anno	ATC/GMP V°	Farmaco	Spesa Netta	Totale DDD	Prezzo a confezione
2018	A11CC06	DIDROGYL*OS GTT 10ML1,5MG/10ML	€ 254.329,63	101.291	€. 5.50
		NEODIDRO*10CPS 0,266MG	€ 219,89	80	€. 9.74
		NEODIDRO*5CPS 0,266MG	€ 227,92	90	€. 4.86

Si segnala all'attenzione dei medici prescrittori, il costo della terapia della formulazione in capsule di Calcifediolo, indicato negli adulti per il trattamento della carenza di vitamina D, nei casi in cui risulti necessaria la somministrazione iniziale di dosi elevate o in cui sia preferibile una somministrazione dilazionata nel tempo, come nelle seguenti situazioni:

- **come coadiuvante nel trattamento dell'osteoporosi**
- **nei pazienti affetti da sindrome da malassorbimento**
- **osteodistrofia renale**
- **patologie ossee indotte dal trattamento con corticosteroidi.**

La dose raccomandata è di una capsula (0,266 mg di calcifediolo) una volta al mese.

- *Insufficienza di vitamina D: si raccomanda la somministrazione di una capsula (0,266 mg di calcifediolo) al mese per 2 mesi.*
- *Carenza di vitamina D: si raccomanda la somministrazione iniziale di una capsula (0,266 mg di calcifediolo) al mese per 4 mesi.*
- *Come coadiuvante per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti con carenza di vitamina D: si raccomanda la somministrazione di una capsula (0,266 mg di calcifediolo) al mese per 3-4 mesi.*
- *Osteodistrofia renale: una capsula (0,266 mg di calcifediolo) una volta alla settimana o ogni due settimane.*
- *Patologie ossee indotte da corticosteroidi: una capsula (0,266 mg di calcifediolo) una volta al mese.*
- *Pazienti con più elevata carenza di vitamina D o sindrome da malassorbimento: si raccomanda di ripetere la dose iniziale una settimana dopo l'avvio del trattamento e di proseguire, quindi, con la somministrazione di una capsula una volta al mese per quattro mesi provvedendo al regolare controllo della concentrazione plasmatica di 25-OH- colecalciferolo. A seconda dei livelli sierici riscontrati, si potrebbe rendere necessario l'aumento del dosaggio o della frequenza di somministrazione. Una volta che il valore di concentrazione si sia stabilizzato entro il range previsto, si provvederà a sospendere la terapia o a ridurre la frequenza di somministrazione.*

In generale, venendosi a ridurre il fabbisogno di analoghi della vitamina D di norma dopo rigenerazione ossea, le dosi dovranno essere ridotte al migliorare della sintomatologia.

Dopo un ciclo di supplementazione di 3 mesi, sarà opportuno provvedere al controllo delle concentrazioni sieriche di 25-OH-colecalciferolo al fine di verificare che esse rientrino nel range desiderato o auspicabile (30 - 60 ng/ml). Una volta che il valore di concentrazione si sia stabilizzato entro il range previsto, si provvederà a sospendere la terapia o a ridurre la frequenza di somministrazione.

Considerato che una confezione di calcifediolo 0.266mg (Neodidro) contiene 5 capsule molli e che una capsula è equivalente a 15.960UI di Vit. D, si pone in evidenza ai medici prescrittori che il costo a carico del SSN per il suddetto farmaco è pari **a 4.86 €.** (agg.to Codifa 22/06/2018), al fine di valutare a parità di risposta clinica adeguata, la prescrizione rispetto ad altre formulazioni con costi di gran lunga più elevati.

Allegato

**SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI
COLECALCIFEROLO USO ORALE IN PAZIENTI ADULTI**

Paziente _____ codice fiscale _____
Età _____ sesso M F
Regione di appartenenza dell'assistito _____ ASL _____ Distretto _____

- **Prevenzione della carenza di vitamina D**
 - Gravidanza, allattamento
 - Trattamento con anticonvulsivanti
 - Trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine
 - Altre condizioni cliniche documentate _____
- **Trattamento della carenza di vitamina D**
 - Indagine laboratorio livello 25OH vitamina D (<20ng/ml) valore: _____ data _____
 - **Osteoporosi: solo se associato a farmaci NOTA 79**
 - Farmaco associato _____

PIANO TERAPEUTICO

FARMACO	POSOLOGIA

Durata prevista del trattamento¹ _____

Primo ciclo di terapia prosecuzione di terapia

Medico Prescrittore Dr/Prof _____

Tel. _____ Data _____

Firma e timbro del medico prescrittore² Timbro del Centro prescrittore

1. Validità massima 12 mesi
2. I dati identificativi del medico devono essere tali da permettere eventuali tempestive comunicazioni