



**Regione del Veneto
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco - CRUF**

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE
PER L'IMPIEGO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI**
(Documento licenziato nella seduta del 20.12.2016 dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 952/2013)

Gruppo di Lavoro sui farmaci per la cura dell'osteoporosi

(Istituito con decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 4 del 22.07.2016)

Margherita Andretta – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (Coordinatrice)

Claudio Andreoli – MMG, Azienda ULSS 9 Scaligera

Gennaro Di Giovannantonio – MMG, Azienda ULSS 3 Serenissima

Umberto Gallo – SC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 6 Euganea

Sandro Giannini – Clinica Medica I, Azienda Ospedaliera di Padova

Raffaella Michieli – MMG, Segretaria Nazionale Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Pietro Olivi – Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Maurizio Rossini – Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Stefania Sella – Clinica Medica I, Azienda Ospedaliera di Padova

Ombretta Viapiana – Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Analisi epidemiologiche e sviluppo di indicatori di appropriatezza

Luca Degli Esposti – Clicon S.r.l.

Segreteria del Gruppo di Lavoro

Anna Michela Menti – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Matteo Polini – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Giorgio Costa – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE
PER L'IMPIEGO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI**

Sinossi

1 In quali condizioni l'impiego dei farmaci per la prevenzione delle fratture osteoporotiche è a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)?

a) La prescrizione a carico del SSN di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi è disciplinata dalla Nota AIFA n. 79 ed è limitata alle condizioni di rischio di frattura osteoporotica riportate di seguito:

1. Prevenzione **secondaria** in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche:
 - vertebrali o di femore
 - non vertebrali e non femorali
2. Prevenzione **primaria** in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle seguenti condizioni:
 - trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die
 - trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante
 - t-score colonna o femore ≤ -4
 - t-score colonna o femore ≤ -3 + familiarità per fratture di vertebre/femore o comorbilità a rischio di frattura

b) Per l'applicazione della Nota n. 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femorale con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

c) La prescrizione di denosumab, teriparatide e ranelato di stronzio è soggetta a diagnosi e Piano Terapeutico (PT).

2 In prevenzione secondaria, i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi diminuiscono il rischio di fratture diverse dalle femorali e vertebrali?

Principio attivo	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Acido alendronico	I	A
Acido risedronico	I	A
Acido zoledronico	I	A
Denosumab	I	A
Teriparatide	I	A
Ranelato di stronzio	I	A
Acido ibandronico	I	B
Bazedoxifene	I	B
Raloxifene	I	B

3 Su quali prove di efficacia si basa la rimborsabilità in prevenzione primaria nei soggetti con carcinoma sottoposti a blocco ormonale adiuvante?

Donne con tumore alla mammella non metastatico in terapia adiuvante		
Principio attivo	Riduzione del rischio di frattura	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Denosumab	I	A
Principio attivo	Aumento della BMD	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Denosumab	I	A
Acido alendronico	II	B
Acido risedronico	II	B
Acido zoledronico	II	B
Uomini con carcinoma della prostata in trattamento adiuvante con terapia ormonale ablativa		
Principio attivo	Riduzione del rischio di frattura	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Denosumab	II	A
Principio attivo	Aumento della BMD	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Denosumab	II	A
Acido alendronico	I	B
Acido risedronico	I	B
Acido zoledronico	I	B

4 Quali sono le evidenze nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture osteoporotiche nel maschio?		
Principio Attivo	Riduzione del rischio di fratture vertebrali	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Acido alendronico	I	A
Acido risedronico	I	A
Acido zoledronico	II	A
Denosumab	II	A
Teriparatide	II	A
Principio Attivo	Riduzione del rischio di fratture non vertebrali	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Acido risedronico	I	A
Acido alendronico	I	B
Acido zoledronico	II	B
Denosumab	II	A
Teriparatide	II	B

5 A parità di indicazione e di linea di trattamento, quali devono essere i criteri di scelta in presenza di più alternative disponibili?

Nel caso in cui, per una specifica condizione clinica, siano indicati più principi attivi, devono essere tenuti in considerazione il profilo di rischio di eventi avversi, le controindicazioni al trattamento, la compliance ed il costo della terapia. Le tabelle riassuntive sono riportate a pagina 14-17 del documento di indirizzo.

6 La valutazione integrata del rischio di frattura può essere rilevante ai fini della scelta terapeutica?

La valutazione del rischio di frattura è indispensabile in quanto la soglia terapeutica non equivale alla soglia diagnostica (T-score < -2,5). La valutazione integrata della BMD e dei più importanti fattori di rischio clinici parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD consente una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine (5-10 anni successivi) e l'identificazione di soggetti in cui il trattamento farmacologico è più appropriato.

7 È sempre necessaria la supplementazione di vitamina D? Ci sono differenze tra le diverse formulazioni e schemi posologici disponibili in commercio? Quando è necessario il dosaggio ematico del livello di 25(OH)D?

La supplementazione di vitamina D è necessaria in pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi e in condizioni di carenza in soggetti a rischio di osteoporosi od osteomalacia.	I	A
A parità di dosaggio, la vitamina D3 (o colecalciferolo) è più efficace della vitamina D2 (o ergo-calciferolo). I metaboliti idrossilati della vitamina D sono invece da riservare ai pazienti con severa insufficienza epatica o che assumono farmaci interferenti con l'attività vitamina D-idrossilasica del fegato (calcifediolo) o a pazienti con moderata-grave insufficienza renale o con deficit funzionale dell'1-alfa-idrossilasi o ipoparatiroidismo (1-alfa calcidiolo, calcitriolo).	I	A
E' preferibile ricorrere ad una posologia giornaliera di colecalciferolo (nell'adulto 800-2.000 UI/die od equivalente settimanale), riservando le posologie maggiori al trattamento iniziale di gravi carenze e quelle quindicinali o mensili a condizioni nelle quali non è altrimenti possibile garantire l'aderenza al trattamento.	I	A
E' preferibile non usare boli superiori alle 100.000 UI. Boli annuali con elevate dosi di colecalciferolo non sono raccomandati.	I	A
In assenza di patologie causate da e/o associate a carenza di vitamina D (rachitismo, osteomalacia, sindromi da malassorbimento intestinale, obesità, insufficienza epatica o trattamento con medicinali che interferiscono con il metabolismo della 25(OH)D, insufficienza renale o deficit funzionale di 1-alfa-idrossilasi), non è raccomandata una valutazione di routine e tantomeno di screening dei livelli sierici di 25(OH)D, da riservarsi ai casi dubbi o con comorbilità a rischio per severa ipercalcemia (es. iperparatiroidismo primitivo, granulomatosi). In particolare, il dosaggio routinario del 25(OH)D in pazienti con osteoporosi o con fratture da fragilità in trattamento con farmaci per l'osteoporosi non è ritenuto necessario perché in questi casi la supplementazione è comunque raccomandata.	IV	A

Non è ritenuto necessario il monitoraggio del 25(OH)D qualora si somministrino dosi inferiori a 4.000 UI/die.	IV	A
In presenza di patologie causate da e/o associate a carenza di vitamina D (rachitismo, osteomalacia, sindromi da malassorbimento intestinale, obesità, insufficienza epatica o trattamento con medicinali che interferiscono con il metabolismo della 25(OH)D, insufficienza renale o deficit funzionale di 1-alfa-idrossilasi), o con comorbidità a rischio per severa ipercalcemia (es. iperparatiroidismo primitivo, granulomatosi), il dosaggio basale della 25(OH)D è ritenuto necessario. Il suo monitoraggio deve essere eseguito trascorsi almeno 4 mesi dalla somministrazione della dose cumulativa, tempo necessario al raggiungimento dello steady state sierico del metabolita. Corretto lo stato carenziale, il monitoraggio per questi pazienti selezionati potrebbe normalmente essere eseguito con frequenza annuale.	IV	A

8	In pazienti con aderenza inferiore all'80%, il rapporto rischio/beneficio è ancora favorevole? In pazienti con scarsa aderenza, il rapporto beneficio/rischio è ancora favorevole?		
	Il rapporto rischio/beneficio in caso di aderenza inferiore all'80% appare ancora favorevole nonostante l'aumento del rischio di eventi fratturativi.	I	A
	Il rapporto rischio/beneficio nei pazienti con aderenza inferiore al 50% non è documentato.	IV	C

9	In quali casi è preferibile interrompere la terapia?		
	La sospensione di terapia deve essere valutata per singolo paziente sulla base dell'eventuale comparsa di effetti collaterali indesiderati, del tipo di trattamento, della risposta allo stesso, del rischio di frattura ed eventuali comorbidità.	I	A
	Nelle donne osteopeniche, in assenza di pregresse fratture, dopo 3-5 anni di trattamento con acido alendronico o zoledronico, può essere considerata una sospensione di terapia.	I	A
	Nelle donne con carcinoma della mammella o maschi con carcinoma della prostata in blocco ormonale adiuvante si può ragionevolmente raccomandare di valutare il rischio una volta concluso il trattamento adiuvante al fine di poter considerare la sospensione della terapia anti-osteoporotica.	IV	A

10	Quali sono i principali risultati ricavabili dal sistema di prescrizione informatizzata regionale di teriparatide per la gestione dell'osteoporosi severa?		
	In due anni, il numero totale dei pazienti inclusi nel sistema è stato pari a 1.136 soggetti di cui il 70% con >2 pregresse fratture vertebrali e femorali. In oltre l'80% dei soggetti, dal calcolo del rischio di frattura a 10 anni tramite il DeFRA, il rischio supera il 40%. La compliance risulta >75% in oltre il 90% dei soggetti e si mantiene per tutta la durata della terapia. Si osserva infine una trascurabile incidenza di nuove fratture da fragilità al follow-up (<10%) e di effetti collaterali (<10%).		

11	Quali indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva?			
	<i>Descrizione</i>	<i>Valore attuale (n. assoluti)</i>	<i>Valore attuale (%)</i>	<i>Valore tendenziale (%)</i>
1	Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi	3.598/16.133	22%	≥80%
2	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza esistente frattura vertebrale o di femore senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	27.459/72.264	38%	≤20%
	<u>Classi di età:</u>			
	≤50 anni	1.040/1.040	100%	
	50-59 anni	3.679/5.676	65%	
	60-69 anni	6.930/17.497	40%	
70-79 anni	8.698/26.454	33%		
≥80 anni	8.468/21.597	39%		
2.a	Percentuale di pazienti in trattamento con teriparatide senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	117/761	15%	≤20%

2.b	Percentuale di pazienti in trattamento con acido zoledronico senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	6/36	17%	≤20%
2.c	Percentuale di pazienti in trattamento con denosumab senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	459/2.443	19%	≤20%
2.d	Percentuale di pazienti in trattamento con bisfosfonati (escluso acido zoledronico) senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	26.185/69.100	38%	≤20%
3	Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi avviati al trattamento con denosumab senza pregressa terapia con bisfosfonato	638/996	64%	<30%
4	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio e vitamina D	48.850/72.264	68%	≥80%
5	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento	41.532/73.379	57%	≥80%
	<u>Classi di età:</u> <50 anni	422/1.084	39%	
	>80 anni	11.982/21.155	57%	
6	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento	8.071/73.379	11%	≤5%

Appendice 1

Informativa per il paziente

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE
PER L'IMPIEGO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI**

Premessa

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo che induce un'aumentata fragilità ossea, con conseguente aumento del rischio di frattura. Vengono definite primitive le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (postmenopausale) o comunque con l'avanzare dell'età. Le forme secondarie sono invece quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) della densità minerale ossea (*Bone Mineral density o BMD*), raffrontata a quella media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (picco di massa ossea). L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard (DS) dal picco medio di massa ossea (T-score).

L'OMS ha definito i seguenti criteri diagnostici¹:

- normalità: BMD entro 1 DS (Deviazione Standard) rispetto al valore medio di massa ossea nel giovane adulto;
- osteopenia: valore di BMD tra -1 e >-2,5 rispetto al valore medio nel giovane adulto;
- osteoporosi: valore di BMD \leq -2,5 rispetto al valore medio nel giovane adulto;
- osteoporosi severa: valore di BMD \leq -2,5 rispetto al valore medio nel giovane adulto e almeno una frattura progressiva.

In Italia, il trattamento dell'osteoporosi è disciplinato dalla Nota AIFA 79² (ultima revisione: Determinazione n. 589 del 14 maggio 2015 pubblicata in G.U. n. 115 del 20 maggio 2015).

I farmaci per l'osteoporosi possono essere distinti in tre categorie:

- farmaci anti-riassorbitivi: bisfosfonati (acido alendronico, risedronico, ibandronico e zoledronico), modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (*SERMs* - raloxifene e bazedoxifene) e denosumab;
- farmaci osteo-formativi (anabolici): teriparatide;
- farmaci dual-acting: ranelato di stronzio.

Epidemiologia

L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione ultraottantenne. Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Poiché nel prossimo ventennio la percentuale di soggetti al di sopra dei 65 anni aumenterà del 25%, ci dovremmo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza³.

Nella popolazione italiana con più di 50 anni il numero di fratture di femore in un anno supera le 90.000. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti ultrasessantacinquenni in entrambi i sessi.

Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con fratture del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura un tasso di mortalità del 15-30%⁴. Negli anziani l'incidenza della mortalità per fratture osteoporotiche è sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e superiore di 4 volte a quella per carcinoma endometriale⁴. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta inoltre una consistente riduzione del livello di autosufficienza che in circa il 20% dei casi comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine.

Alcune recenti pubblicazioni^{5,6} evidenziano che nella Regione del Veneto nel periodo 2000-2011 è stata registrata una diminuzione dell'incidenza di fratture al femore nelle pazienti donne di oltre 65 anni. Questo potrebbe essere dovuto alle strategie di prevenzione intraprese anche dalla Regione del Veneto sin dai primi anni 2000, tra cui una campagna di prevenzione del deficit di vitamina D negli anziani, ad indicare un aumento nella qualità di cura e un miglioramento della gestione dei pazienti con osteoporosi.

La quota di spesa sostenuta dalla Regione nel 2015 riferita ai farmaci per l'osteoporosi si aggira attorno ai 18 milioni di euro.

Obiettivo del documento

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire raccomandazioni sull'impiego dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi ricompresi nella Nota AIFA 79:

- analizzando le evidenze cliniche disponibili;
- definendo i criteri di scelta, nel caso siano presenti più alternative terapeutiche;
- valutando il ruolo della supplementazione di vitamina D e dell'aderenza alla terapia;
- esplicitando quando sospendere la terapia.

Qualora la risposta al quesito preveda delle raccomandazioni, esse saranno qualificate con un livello della prova (con un punteggio espresso in numeri romani da I a VI) e una forza della raccomandazione (espressa con una lettera da A ad E) secondo il sistema di grading adottato dal Piano Nazionale Linee Guida⁷ (Tabella 1).

Tabella 1. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di possibili revisioni periodiche.

Quesito 1. In quali condizioni l'impiego dei farmaci per la prevenzione delle fratture osteoporotiche è a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)?

La prescrizione a carico del SSN di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi è disciplinata dalla Nota AIFA n. 79² (Determinazione n. 589 del 14 maggio 2015 pubblicata in G.U. n. 115 del 20 maggio 2015) ed è limitata alle condizioni di rischio di frattura osteoporotica riportate di seguito:

1. Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche:

▪ **vertebrali o di femore**

Condizione	Trattamento		
	I scelta	II scelta	III scelta
1-2 fratture	Acido alendronico (±vit. D) Acido risedronico Acido zoledronico	Denosumab Acido ibandronico Raloxifene Bazedoxifene	Ranelato di stronzio
≥ 3 fratture	Teriparatide	Denosumab Acido zoledronico	Acido alendronico (±vit. D)
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in Nota 79 da almeno 1 anno			

▪ **non vertebrali e non femorali**

+ T-score colonna o femore ≤ -3	Acido alendronico (±vit. D) Acido risedronico Acido zoledronico	Denosumab Acido ibandronico Raloxifene Bazedoxifene	Ranelato di stronzio
---------------------------------	---	--	----------------------

2. 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	Trattamento		
	I scelta	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Acido alendronico (±vit. D) Acido risedronico Acido zoledronico	Denosumab	---
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Acido alendronico (±vit. D) Acido risedronico Acido zoledronico Denosumab	---	---
T-score colonna o femore ≤ -4	Acido alendronico (± vit. D) Acido risedronico	Denosumab Acido zoledronico Acido ibandronico Raloxifene Bazedoxifene	Ranelato di stronzio
T-score colonna o femore ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1. Familiarità per fratture di vertebre o femore 2. Comorbilità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, AIDS, Parkinson, malattia infiammatoria cronica intestinale, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			

Si precisa che:

a) per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femorale con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN;

b) la prescrizione di denosumab, teriparatide e ranelato di stronzio è soggetta a diagnosi e Piano Terapeutico (PT) come di seguito indicato (DGR n. 1121 del 19.06.2016 – Allegato A⁸):

- *denosumab* (Prolia[®]): diagnosi e PT web-based compilato attraverso il portale istituzionale di AIFA. Il PT ha una validità di 12 mesi (rinnovabile) e può essere redatto da parte degli specialisti in reumatologia, endocrinologia, medicina interna, geriatria, nefrologia, oncologia e fisioterapia operanti nelle strutture pubbliche o private-accreditate della Regione del Veneto;
- *teriparatide* (Forsteo[®]): diagnosi e PT web-based compilato attraverso il portale regionale (<http://registriveneto.cineca.org/>). Il PT ha una validità di 6 mesi ed è prorogabile di ulteriori 6 mesi per non più di 3 volte (per un totale complessivo di 24 mesi);
- *ranelato di stronzio* (Osseor[®] e Protelos[®]): diagnosi e PT cartaceo su template AIFA. Il PT ha una validità di 12 mesi (rinnovabile) e può essere redatto dai medesimi centri autorizzati alla prescrizione di teriparatide.

c) AIFA ha messo a disposizione un modello di algoritmo terapeutico decisionale per l'osteoporosi disponibile all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/algoritmi-terapeutici.

Quesito 2. In prevenzione secondaria, i farmaci diminuiscono il rischio di fratture diverse dalle femorali e vertebrali?

Raccomandazioni

Principio attivo	Riduzione del rischio di fratture diverse dalle femorali e vertebrali (in prevenzione secondaria)	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Acido alendronico	I	A
Acido risedronico	I	A
Acido zoledronico	I	A
Denosumab	I	A
Teriparatide	I	A
Ranelato di stronzio	I	A
Acido ibandronico	I	B
Bazedoxifene	I	B
Raloxifene	I	B

Commento

La nuova Nota 79 garantisce la possibilità di fare prevenzione secondaria, indipendentemente dall'età, in presenza di qualsiasi frattura anamnestica (anche non vertebrale o non femorale).

L'efficacia anti-fratturativa dei farmaci in Nota 79 su questa specifica popolazione è stata prevalentemente valutata in pazienti con osteoporosi e/o con una storia pregressa di frattura vertebrale o femorale. L'effetto protettivo si desume principalmente da endpoint secondari i quali indicano un effetto a favore del trattamento farmacologico nella riduzione del rischio di incorrere in queste "diverse" fratture rispetto al placebo.

I risultati disponibili evidenziano un maggior beneficio per la popolazione a più alto rischio di frattura (T-score <-3).

Si riportano di seguito i risultati derivanti da recenti metanalisi dei principali studi di riferimento⁹⁻¹¹.

Acido alendronico, risedronico, zoledronico, teriparatide, denosumab e ranelato di stronzio riducono significativamente il rischio di fratture non vertebrali. Acido ibandronico e SERMs (raloxifene e bazedoxifene) dimostrano un effetto protettivo ma complessivamente non significativo in termini statistici.

Queste metanalisi hanno incluso dati derivanti prevalentemente da studi (RCT e non) su donne in postmenopausa. L'analisi per sottogruppi condotta in una delle due metanalisi ha evidenziato una riduzione significativa del rischio di fratture non vertebrali nel maschio solo per acido risedronico⁹. Tale effetto di acido risedronico è confermato anche da una metanalisi condotta solo su uomini osteoporotici, nella quale si evince inoltre che l'impiego di bisfosfonati (acido alendronico, risedronico, zoledronico ed ibandronico) è

comunque associato ad una riduzione complessiva e significativa del rischio di fratture non vertebrali pari al 48% ($p=0,008$). Rimane incerto l'impiego di acido ibandronico nella popolazione maschile¹². Negli uomini teriparatide ha dimostrato di aumentare la BMD in sedi diverse da quella vertebrale ma non di ridurre significativamente il rischio di fratture in queste sedi^{13,14}. Non sono disponibili studi sulla popolazione maschile con trattamenti a base di raloxifene e bazedoxifene.

Quesito 3. Su quali prove di efficacia si basa la rimborsabilità in prevenzione primaria nei soggetti con carcinoma sottoposti a blocco ormonale adiuvante?

Raccomandazioni

Donne con tumore alla mammella non metastatico in terapia adiuvante		
Principio attivo	Riduzione del rischio di frattura	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Denosumab	I	A
Principio attivo	Aumento della BMD	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Denosumab	I	A
Acido alendronico	II	B
Acido risedronico	II	B
Acido zoledronico	II	B
Uomini con carcinoma della prostata in trattamento adiuvante con terapia ormonale ablativa		
Principio attivo	Riduzione del rischio di frattura	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Denosumab	II	A
Principio attivo	Aumento della BMD	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Denosumab	II	A
Acido alendronico	I	B
Acido risedronico	I	B
Acido zoledronico	I	B

Commento

La Nota 79 riconosce l'importanza della prevenzione della perdita di densità ossea indotta da terapie di blocco ormonale adiuvante (ad esempio in donne con carcinoma alla mammella non metastatico e in maschi con carcinoma della prostata), indicando i bisfosfonati e denosumab quali farmaci di prima scelta in quanto hanno dimostrato di rallentare la perdita di BMD in questa specifica categoria di pazienti. L'effetto sulla densità ossea appare più marcato nei pazienti trattati all'inizio della terapia adiuvante rispetto ai pazienti trattati dopo il manifestarsi di una condizione osteoporotica o di un evento fratturativo^{4,15-17}.

Donne con tumore alla mammella non metastatico in terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi

L'efficacia anti-fratturativa è stata valutata esclusivamente per denosumab (alla dose semestrale di 60 mg) che, rispetto al placebo, è risultato associato ad un aumento significativo della densità minerale ossea ($p<0,0001$) e del tempo intercorso tra la randomizzazione e la prima frattura rilevata clinicamente e confermata radiograficamente (HR 0,5, IC 95% 0,39-0,65; $p<0,0001$); a 36 mesi nel gruppo di controllo (1.709 pazienti) si è registrato un numero di eventi fratturativi del 4,6% in più rispetto al gruppo trattato con denosumab (1.711 pazienti). In termini numerici, durante il follow-up (38 mesi), si sono avute 92 fratture nel gruppo denosumab rispetto a 176 nel gruppo placebo¹⁸. Un secondo RCT condotto su 252 pazienti ha evidenziato che, rispetto al placebo, denosumab aumenta il valore di BMD sia a 12 che 24 mesi dall'inizio del trattamento ($p<0,0001$)¹⁹.

I risultati sui bisfosfonati hanno dimostrato che ritardare l'inizio del trattamento si traduce in una perdita di BMD alla colonna vertebrale. Tutti gli studi effettuati non sono stati disegnati per misurare l'effetto anti-fratturativo del trattamento, evento che è stato valutato esclusivamente come endpoint secondario o esplorativo solo per acido zoledronico.

La somministrazione di acido zoledronico appare più efficace rispetto ai bisfosfonati orali^{17,20-22}. I benefici di acido zoledronico sulla densità ossea vertebrale sono stati valutati in 4 trial clinici randomizzati,

controllati e in aperto, nei quali le pazienti in trattamento adiuvante con letrozolo sono state randomizzate a ricevere acido zoledronico (4 mg ev ogni 6 mesi) in tre momenti differenti ovvero dall'inizio dello studio (n=1.370) oppure al verificarsi di un evento fratturativo o in caso di BMD <-2 (n=1.375). La durata degli studi si è prolungata a 5 anni dimostrando, rispetto al controllo, un guadagno significativo di BMD a 12 mesi dall'inizio del trattamento (endpoint primario degli studi) di circa il 5% (p significativo). Le pazienti in trattamento con acido zoledronico associato a quello adiuvante, possono beneficiare di un effetto clinico in termini di prevenzione dell'evento fratturativo, di aumento del tempo di comparsa dell'evento e diminuzione del numero di fratture¹⁷.

Acido risedronico (35 mg/settimana) è stato testato su 234 donne in trattamento con anastrozolo²³ e ha dimostrato, dopo un anno di terapia, un significativo aumento della BMD, rispetto a placebo, nei soggetti a rischio di frattura alto (4,8% rispetto al baseline, p<0,0001) e moderato (2,4%, p<0,0001). In pazienti osteopeniche, il trattamento a 12 e 24 mesi ha aumentato la BMD a livello lombare senza però dimostrare alcun effetto nella zona femorale²⁴.

Acido alendronico (70 mg/settimana) è stato sperimentato in 303 donne in postmenopausa con tumore alla mammella e in trattamento adiuvante con anastrozolo²⁵. Le pazienti che all'inizio dello studio sono state classificate come osteoporotiche (n=25) sono state trattate con acido alendronico; quelle risultate osteopeniche sono state randomizzate ad acido alendronico (n=22) o a placebo (n=124) mentre le donne densitometricamente normali (n=126) sono entrate direttamente nel gruppo del placebo. Nelle pazienti osteoporotiche è stato evidenziato un aumento significativo della BMD vertebrale e femorale, mentre nelle pazienti osteopeniche si evidenzia un effetto protettivo che risulta significativo, rispetto al controllo, solo dopo 3 anni di trattamento.

Uomini con carcinoma della prostata non metastatico in trattamento adiuvante con terapia ormonale ablativa

I dati disponibili dimostrano che la somministrazione di denosumab o di bisfosfonati determina una riduzione della perdita della densità ossea.

In pazienti <70 con bassa BMD e/o con presenza di frattura pregressa o ≥70 anni, denosumab (alla dose semestrale di 60 mg) ha aumentato la BMD vertebrale del 6,7% rispetto al placebo (p<0,0001) dopo 24 mesi di trattamento (endpoint primario); un significativo aumento si è evidenziato già al primo mese di terapia su tutti i siti valutati (femore totale, collo femorale, total body). A 12, 24 e 36 mesi, la terapia è risultata associata a un trend favorevole in termini di incidenza di nuove fratture vertebrali rispetto al placebo, evidenziando un'incidenza cumulativa dell'1,5% vs 3,9% dopo 36 mesi. Non si sono invece constatate differenze tra gli eventi fratturativi in altre sedi²⁶.

Una revisione sistematica condotta su 15 trial che hanno valutato l'effetto dei bisfosfonati in 2.634 pazienti tra i 63 e i 75 anni con carcinoma alla prostata (talvolta metastatico) in deprivazione androgenica, ha evidenziato²⁷:

- una riduzione del rischio di osteoporosi rispetto al placebo (RR 0,39, IC 95% 0,28-0,55, NNT 2,82) con significatività per acido zoledronico e alendronico;
- aumento della BMD alla colonna lombare, femore totale, trocantere e testa del femore rispetto al placebo.

Acido risedronico, non incluso nella metanalisi precedente, è stato studiato in due RCT controllati vs placebo in 104 e 71 pazienti con tumore alla prostata e in deprivazione androgenica. I risultati, non statisticamente significativi, evidenziano una prevenzione sulla perdita della massa ossea^{28,29}.

Quesito 4. Quali sono le evidenze nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture osteoporotiche nel maschio?

Raccomandazioni

Principio Attivo	Riduzione del rischio di fratture vertebrali	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Acido alendronico	I	A
Acido risedronico	I	A
Acido zoledronico	II	A
Denosumab	II	A
Teriparatide	II	A

Principio Attivo	Riduzione del rischio di fratture non vertebrali	
	Livello di prova	Forza della raccomandazione
Acido risedronico	I	A
Acido alendronico	I	B
Acido zoledronico	II	B
Denosumab	II	A
Teriparatide	II	B

Commento

Circa il 20% di tutte le fratture di femore si verifica nel sesso maschile e l'incidenza di fratture vertebrali è circa la metà rispetto alle donne. L'osteoporosi maschile è frequentemente di tipo secondario per cui vanno sempre escluse eventuali condizioni patologiche che potrebbero essere associate all'osteoporosi; le cause secondarie più comuni sono ipogonadismo, alcolismo, mieloma multiplo, iperparatiroidismo, malassorbimento e uso di corticosteroidi⁴.

Nel maschio, l'efficacia terapeutica dei farmaci per l'osteoporosi è stata valutata in trial controllati e randomizzati che hanno arruolato un numero di pazienti modesto, non sufficiente per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche, in parte surrogati dai dati sulla massa ossea.

Una recente metanalisi di 9 studi randomizzati e controllati condotta su un totale di 2.464 uomini affetti da osteoporosi¹² evidenzia che i bisfosfonati riducono significativamente il rischio di fratture vertebrali (RR 0,36, IC95% 0,24-0,56, p<0,0001) e non vertebrali (RR 0,52, IC95% 0,32-0,84, p=0,008). L'analisi per singolo principio attivo è risultato significativo per acido alendronico, risedronico e zoledronico per le fratture vertebrali mentre solo acido risedronico appare significativo per quelle non vertebrali.

L'impiego di teriparatide (20 µg/die) nella popolazione maschile con osteoporosi e ad alto rischio di frattura è associato ad un significativo aumento della massa ossea¹⁴ e a una riduzione del rischio di fratture vertebrali di grado moderato/severo dell'83% rispetto al placebo (p=0,01)³⁰. L'effetto sulla riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali non è risultato statisticamente significativo (p=0,25)³⁰.

Denosumab alla dose di 60 mg/6 mesi, è in grado di migliorare la BMD nei maschi ad alto rischio di frattura rispetto al placebo (5,6% vs 1,0%, p<0,001)³¹ ed è indicato nel trattamento della perdita ossea nei soggetti in terapia di deprivazione androgenica per carcinoma della prostata, dimostrando una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di fratture vertebrali se confrontato con placebo (1,5% vs 3,9%, p=0,006)²⁶. L'effetto sulla riduzione dell'incidenza di fratture ad ogni sede scheletrica non è risultato significativo ma si è evidenziato un trend a favore del trattamento (5,2% vs 7,2%)²⁶.

Ranelato di stronzio (2 g/die) in uomini affetti da osteoporosi ha dimostrato un incremento significativo della massa ossea (9,8% vs 3,3% placebo, p<0,001)³².

Quesito 5. A parità di indicazione e di linea di trattamento, quali devono essere i criteri di scelta in presenza di più alternative disponibili?

Nel caso in cui, per una specifica condizione clinica, siano indicati più principi attivi all'interno dei box della Nota 79, devono essere tenuti in considerazione il profilo di rischio di eventi avversi, le controindicazioni al trattamento, la compliance ed il costo della terapia (Tabella 2).

A supporto della scelta clinica si riporta di seguito:

- tabella 2, con le caratteristiche dei farmaci in nota 79;
- tabella 3, i principali eventi avversi, secondo scheda tecnica;
- tabella 4, le controindicazioni, secondo scheda tecnica;
- grafico 1, il confronto dei costi dei farmaci disponibili a carico SSN calcolati su 28 giorni di trattamento;
- tabella 5, il confronto dei costi dei farmaci disponibili a carico SSN per prevenire un evento fratturativo a 10 anni.

Tabella 2. Caratteristiche dei farmaci in Nota 79

Principio attivo	Eventi Avversi	Controindicazioni	Costo* + = basso ++ = medio +++ = alto ++++ = molto alto	Compliance + = bassa ++ = media +++ = elevata
Acido alendronico	Esofagite	Patologie gastro-esofagee severe in atto, sindromi da malassorbimento, insufficienza renale cronica con GFR <30 ml/min	settimanale: + giornaliera: ++	settimanale: ++ giornaliera: +
Acido risedronico	Esofagite	Patologie gastro-esofagee severe in atto, sindromi da malassorbimento, insufficienza renale cronica con GFR <30 ml/min	mensile: ++ settimanale: + giornaliera: +	mensile: ++ settimanale: ++ giornaliera: +
Acido zoledronico, ibandronico (ev)	Reazioni di fase acuta entro 3 giorni dalla somministrazione (es. piressia, mialgie, ecc.)	Ipocalcemia, insufficienza renale cronica con GFR <30 ml/min	++	+++
Denosumab	Ipocalcemia, cellulite	Ipocalcemia	+++	+++
Acido ibandronico (os)	Esofagite	Patologie gastro-esofagee severe in atto, sindromi da malassorbimento, insufficienza renale cronica con GFR <30 ml/min	++	++
Raloxifene	Diatesi ipercoagulativa, sintomi climaterici	Sindromi ipercoagulative, insufficienza renale cronica con GFR <30 ml/min, insufficienza epatica, carcinoma endometriale	++	+
Bazedoxifene	Diatesi ipercoagulativa, sintomi climaterici	Sindromi ipercoagulative, insufficienza renale cronica con GFR <30 ml/min, insufficienza epatica, carcinoma endometriale	+++	+
Teriparatide	Ipercalcemia per qualsiasi causa	Ipercalcemia, insufficienza renale, altre malattie ossee	++++	+++
Ranelato di stronzio	Cardiopatia ischemica e sindromi aterogene, diatesi trombotiche ed ipercoagulative	Insufficienza renale cronica con GFR <30 ml/min, cardiopatie, ipertensione non controllata, tromboembolismo in corso o pregresso, immobilizzazione temporanea o permanente	+++	+

* se disponibile, la valutazione del costo è stata effettuata sul farmaco generico

Tabella 3. Principali eventi avversi, secondo scheda tecnica

	Molto comuni	Comuni	Rari/Molto rari
Bisfosfonati OS	Dolore muscolo-scheletrico	Nausea/diarrea, Esofagite, Cefalea	Ipercolesterolemia, Ipocalcemia, Reazioni cutanee (rash, prurito), Fratture atipiche del femore, ONJ ³³ , Osteonecrosi del canale uditivo esterno
Bisfosfonati EV	Sindrome acuta simil-influenzale	Nausea/ vomito/ diarrea, Dolore muscolo-scheletrico, Cefalea	Esofagite, Vampate di calore, Reazioni cutanee (rash, prurito), Infezioni (vie aeree superiori), Insufficienza renale, Fratture atipiche del femore, ONJ ³³ , Osteonecrosi del canale uditivo esterno
SERM s	Vampate di calore, Sindrome acuta simil-influenzale, Ipertensione	Nausea/vomito/ secchezza delle fauci, Esofagite, Dolore muscolo-scheletrico, Cefalea/ sonnolenza, Reazioni cutanee (rash, prurito)	Palpitazioni, TEV
Teriparatide	Dolore muscolo-scheletrico	Nausea/ vomito, Cefalea, Palpitazioni	Ipercolesterolemia, Ipercalcemia, Insufficienza renale
Denosumab	Dolore muscolo-scheletrico	Infezioni (vie aeree superiori), Costipazione, fastidio addominale, Reazioni cutanee (rash, prurito)	Infezioni cutanee (celluliti), Ipocalcemia, ONJ, Fratture atipiche del femore
Ranelato di Stronzio	Reazioni cutanee (rash, prurito), Dolore muscolo-scheletrico	Nausea/ diarrea/ vomito, Esofagite, TEV/ infarto miocardio, Cefalea	Ipercolesterolemia, Sindrome acuta simil-influenzale, DRESS, SCARs

Fonte: Farmadati -Settembre 2016

Molto comuni => 1/10; comuni => 1/100 e < 1/10; Rari/ Molto Rari = < 1/100

OS: orale; EV: endovenoso; ONJ: osteonecrosi della mascella; SERMs: modulatori selettivi del recettore degli estrogeni; TEV: tromboembolismo venoso; DRESS: reazioni avverse con eosinofilia e sintomi sistemici; SCARs: gravi reazioni cutanee avverse, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Tabella 4. Controindicazioni, secondo scheda tecnica

Condizione	Bisfosfonati OS	Bisfosfonati EV	SERMs	Teriparatide	Denosumab	Ranelato di stronzio
Patologie dello stomaco e/o difficoltà di ingestione e respirazione	x					
Ipocalcemia	x	x			x	
Ipercalcemia				x		
Insufficienza renale grave	x	x	x	x		x
Insufficienza epatica			x			
Gravidanza	x	x	x	x	x	x
Allattamento	x	x	x	x		x
Episodi tromboembolici venosi			x			x
Sanguinamento uterino di natura imprecisata			x			
Carcinoma endometrio			x			
Tumori maligni allo scheletro o metastasi ossee e malattie metaboliche dell'osso				x		
Incapacità di mantenersi con busto eretto in piedi o seduto per almeno 30 min	x					
Immobilizzazione temporale o permanente						x
Cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare						x
Ipertensione non controllata						x

Tenendo conto dell'epidemiologia dei diversi tipi di frattura è possibile stimare la riduzione globale del rischio di fratture osteoporotiche ed il costo per prevenire un singolo evento a seconda della molecola impiegata.

L'analisi di seguito riportata ha considerato per acido alendronico, risedronico e ranelato di stronzio i dati di efficacia anti-fratturativa provenienti da metanalisi mentre per acido zoledronico, teriparatide e denosumab i dati provenienti dai loro studi pivotal (Tabella 5).

I SERMs (raloxifene e bazedoxifene) e, tra i bisfosfonati, acido ibandronico sono stati esclusi poiché per queste molecole non è stata dimostrata l'efficacia anti-fratturativa per tutte le tipologie di frattura.

Tabella 5. Confronto dei costi dei farmaci disponibili a carico SSN per prevenire un evento fratturativo a 10 anni

Principio Attivo	RRR fx vertebrale	RRR fx non vertebrale	RRR fx femore	RRR fx osteoporotica	Riduzione rischio assoluto	NNT a 10 anni	Costo 10 anni di terapia #	Costo SSN per prevenire frattura #
Acido alendronico ^o	45	23	40	31,8	25,4	3,9	1.427	5.567
Acido risedronico ^o	39	20	26	25,9	20,7	4,8	1.394	6.689
Acido zoledronico [§]	70	24	40	38,7	31,0	3,2	2.894	9.261
Denosumab [§]	68	20	40	36,0	28,8	3,5	3.894	13.628
Ranelato di stronzio ^o	37	14	15 (ns)	19,9	15,9	6,3	4.818	30.353
Teriparatide [§]	65	53	35 (ns)	52,4	41,9	2,4	12.962*	31.110

in €, + IVA 10%, RRR=Relative Risk Reduction; fx=frattura; NNT= Number Needed to Treat
^o dati di efficacia derivanti da metanalisi
[§] dati di efficacia derivanti da studi pivotal
* trattamento con 24 mesi di teriparatide (durata massima del PT) + 8 anni di trattamento con alendronato a minor costo
Modificato da Adami et al 2013³⁴

6 La valutazione integrata del rischio di frattura può essere rilevante ai fini della scelta terapeutica?

La valutazione del rischio di frattura è indispensabile in quanto nell'osteoporosi la soglia terapeutica non equivale alla soglia diagnostica (T-score <-2,5). La definizione di una soglia di intervento terapeutico dipende infatti da più fattori di rischio, non solo densitometrici ma anche anamnestici e clinici (età, familiarità, anamnesi di pregresse fratture da fragilità, comorbidità, farmaci, condizioni che aumentano la probabilità di caduta). La valutazione integrata della BMD e dei più importanti fattori di rischio clinici parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD consente una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine (5-10 anni successivi) e l'identificazione di soggetti in cui il trattamento farmacologico è più appropriato.

Nell'identificazione dei fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD vanno considerati gli studi e le metanalisi che ne hanno valutato la rilevanza, ma anche la facilità nell'identificazione e quantificazione. La valutazione del rischio si deve pertanto basare su informazioni facilmente reperibili e fruibili.

Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni è stato possibile sviluppare algoritmi 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 e sopracitati. Per predire il rischio di frattura sono stati sviluppati nel mondo diversi strumenti, ma solo 3 di questi score sono stati testati più di una volta in un setting di popolazione: il FRAX® (26 studi in 9 nazioni), il GARVAN® (6 studi in 3 nazioni) e il QFracture® (3 studi in UK, 1 in Irlanda)^{35,36}. Grazie ai dati presenti in Health Search, un database della medicina generale che registra i dati di circa 1 milione di pazienti, è stato possibile verificare che l'incidenza in 5 anni (x 1000 persone/anno) delle fratture osteoporotiche è 11,56 (IC 95% 11,33 – 11,77) tra le femmine, e 4,91 (IC 95% 4,75 – 5,07) tra i maschi. I fattori predittivi per le fratture da fragilità si sono dimostrati in linea con quelli dell'algoritmo FRAX®³⁷. Questo ha portato allo sviluppo di uno score oggi denominato FraHS, inserito nelle cartelle usate dai medici di medicina generale e quindi di uso immediato su tutta la popolazione.

La Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro (SIOMMMS) e la Società Italiana di Reumatologia (SIR), a partire dal FRAX®, hanno sviluppato uno strumento analogo denominato DeFRA³⁸ che, calibrato sulla popolazione italiana, permette di calcolare il rischio percentuale, a 10 anni, di fratture osteoporotiche maggiori (femorali, vertebrali, omerali, radiali)³⁹. Rispetto al FRAX®, il DeFRA supera il limite delle variabili dicotomiche consentendo l'inserimento di dati quali il numero e la sede delle fratture di fragilità, il numero di sigarette e unità alcoliche consumate, la dose media di steroidi e le diverse patologie secondarie. Permette inoltre di inserire sia la BMD misurata a livello

lombare, sia quella del femore, nonché alcuni parametri osteosonografici, a differenza del FRAX® in cui la BMD è opzionale e solo femorale.
Il DeFRA è attualmente integrato nel sistema di prescrizione informatizzata regionale che permette il monitoraggio dei pazienti con osteoporosi severa in trattamento con teriparatide.

Quesito 7. E' sempre necessaria la supplementazione di Vitamina D? Ci sono differenze tra le diverse formulazioni e schemi posologici disponibili in commercio? Quando è necessario il dosaggio ematico del livello di 25(OH)D?

Raccomandazioni

La supplementazione di vitamina D è necessaria in pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi e in condizioni di carenza in soggetti a rischio di osteoporosi od osteomalacia.

Livello di prova: I

Forza della raccomandazione: A

A parità di dosaggio, la vitamina D3 (o colecalciferolo) è più efficace della vitamina D2 (o ergocalciferolo). I metaboliti idrossilati della vitamina D sono invece da riservare ai pazienti con severa insufficienza epatica o che assumono farmaci interferenti con l'attività vitamina D-idrossilasica del fegato (calcifediolo) o a pazienti con moderata-grave insufficienza renale o con deficit funzionale dell'1-alfa-idrossilasi o ipoparatiroidismo (1-alfa calcidiolo, calcitriolo).

Livello di prova: I

Forza della raccomandazione: A

E' preferibile ricorrere ad una posologia giornaliera di colecalciferolo (nell'adulto 800-2.000 UI/die od equivalente settimanale), riservando le posologie maggiori al trattamento iniziale di gravi carenze e quelle quindicinali o mensili a condizioni nelle quali non è altrimenti possibile garantire l'aderenza al trattamento.

Livello di prova: I

Forza della raccomandazione: A

E' preferibile non usare boli superiori alle 100.000 UI. Boli annuali con elevate dosi di colecalciferolo non sono raccomandati.

Livello di prova: I

Forza della raccomandazione: A

In assenza di patologie causate da e/o associate a carenza di vitamina D (rachitismo, osteomalacia, sindromi da malassorbimento intestinale, obesità, insufficienza epatica o trattamento con medicinali che interferiscono con il metabolismo della 25(OH)D, insufficienza renale o deficit funzionale di 1-alfa-idrossilasi), non è raccomandata una valutazione di routine e tantomeno di screening dei livelli sierici di 25(OH)D, da riservarsi ai casi dubbi o con comorbidità a rischio per severa ipercalcemia (es. iperparatiroidismo primitivo, granulomatosi). In particolare, il dosaggio routinario del 25(OH)D in pazienti con osteoporosi o con fratture da fragilità in trattamento con farmaci per l'osteoporosi non è ritenuto necessario perché in questi casi la supplementazione è comunque raccomandata.

Livello di prova: IV

Forza della raccomandazione: A

Non è ritenuto necessario il monitoraggio del 25(OH)D qualora si somministrino dosi inferiori a 4.000 UI/die.

Livello di prova: IV

Forza della raccomandazione: A

In presenza di patologie causate da e/o associate a carenza di vitamina D (rachitismo, osteomalacia, sindromi da malassorbimento intestinale, obesità, insufficienza epatica o trattamento con medicinali che interferiscono con il metabolismo della 25(OH)D, insufficienza renale o deficit funzionale di 1-alfa-idrossilasi), o con comorbidità a rischio per severa ipercalcemia (es. iperparatiroidismo primitivo, granulomatosi), il dosaggio basale della 25(OH)D è ritenuto necessario. Il suo monitoraggio deve essere

eseguito trascorsi almeno 4 mesi dalla somministrazione della dose cumulativa, tempo necessario al raggiungimento dello steady state sierico del metabolita. Corretto lo stato carenziale, il monitoraggio per questi pazienti selezionati potrebbe normalmente essere eseguito con frequenza annuale.

Livello di prova: IV

Forza della raccomandazione: A

Commento

La carenza di vitamina D ha molteplici implicazioni a livello scheletrico (iperparatiroidismo, aumento del turnover osseo e del rischio di frattura)⁴⁰.

La fonte principale di vitamina D è rappresentata dalla sua sintesi endogena a livello cutaneo in seguito all'esposizione solare ai raggi UV-B; solo il 20% del fabbisogno deriva dall'alimentazione. A parità di esposizione solare, l'incidenza di ipovitaminosi D è diffusa soprattutto in età avanzata (in soggetti istituzionalizzati e non), a causa della riduzione della capacità di sintesi cutanea e alla dieta meno varia. Negli anziani la supplementazione con vitamina D (colecalfiferolo o ergocalciferolo ovvero D₃ o D₂), se associata ad un corretto introito di calcio, si è rivelata utile persino in prevenzione primaria^{41,42}.

Specifiche condizioni cliniche, quali sindromi da malassorbimento intestinale, obesità, insufficienza epatica o trattamento con medicinali che interferiscono con il metabolismo della 25(OH)D, insufficienza renale o deficit funzionale di 1-alfa-idrossilasi, si associano più frequentemente a carenza di vitamina D.

Effetti sulla BMD e sulle fratture

Gli effetti densitometrici della supplementazione con vitamina D, documentati prevalentemente solo in sede femorale, sono relativamente modesti e proporzionali al grado di carenza.

Vi sono in letteratura delle metanalisi di studi in donne in post-menopausa e uomini anziani che documentano una diminuzione del rischio di fratture di femore e di fratture non vertebrali ma non di quelle vertebrali⁴⁴, altre invece evidenziano un'efficacia anti-fratturativa solamente quando la vitamina D è associata al calcio⁴⁵. Un altro effetto riportato in letteratura è relativo alla riduzione del rischio di caduta⁴⁶.

In generale, un adeguato apporto di calcio e vitamina D rappresenta la premessa ineludibile per qualsiasi trattamento farmacologico specifico. La carenza di calcio e/o vitamina D è la causa più comune di mancata risposta alla terapia per l'osteoporosi⁴⁷.

Dosaggio del 25(OH)D

Il 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D] è il principale metabolita circolante della vitamina D e le sue concentrazioni ematiche costituiscono l'indice biochimico più attendibile dello stato di replezione vitaminica⁴¹. La SIOMMMS raccomanda un livello di 25(OH)D tra 30-50 ng/ml e definisce i seguenti range di interpretazione ematici:

25(OH)D		Interpretazione
nmol/l	ng/ml	
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti indesiderati?
>375	>150	Intossicazione

In linea generale, non è raccomandato un dosaggio routinario del 25(OH)D nei pazienti con osteoporosi per i quali è possibile provvedere direttamente a una supplementazione di vitamina D⁴⁸. Non è ritenuto necessario il dosaggio del metabolita nemmeno ai fini del monitoraggio qualora si somministrino dosi normalmente raccomandate (< 4.000 UI/die)⁴.

Se lo si ritiene opportuno, in alcuni casi dubbi, quali sindromi da malassorbimento intestinale, obesità, insufficienza epatica o trattamento con medicinali che interferiscono con il metabolismo della 25(OH)D, insufficienza renale o deficit funzionale di 1-alfa-idrossilasi, il dosaggio basale della vitamina D sierica può essere consigliabile ed andrà ripetuto trascorsi almeno 4 mesi dalla somministrazione della dose cumulativa, tempo necessario al raggiungimento dello steady state sierico del metabolita⁴. Corretto lo stato carenziale, il monitoraggio potrebbe essere eseguito - nella maggioranza dei casi e discrezione medica - con frequenza annuale.

Trattamento della carenza e insufficienza di vitamina D

L'obiettivo della terapia della carenza e dell'insufficienza di vitamina D è di ripristinare, con una dose terapeutica cumulativa, i depositi ed i normali livelli sierici di 25(OH)D in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea. Se la condizione di carenza o insufficienza non è stimabile clinicamente, il dosaggio del 25(OH)D può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno (Tabella 6).

Dopo aver acquisito la correzione dello stato carenziale deve seguire una dose di mantenimento, per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza.

La dose terapeutica cumulativa indicata nella tabella 6 dovrà essere somministrata in dosi refratte nell'arco di 1-2 mesi, ricorrendo a dosi giornaliere di 5.000-7.500 UI od equivalenti settimanali, quindicinali o mensili.

Prevenzione dell'insufficienza di vitamina D

Per prevenzione dell'insufficienza si intende la dose di vitamina D da consigliare a soggetti in cui il deficit vitaminico D sia già stato corretto e la supplementazione sia finalizzata a prevenirne la recidiva. Pertanto una volta corretta la carenza o l'insufficienza ricorrendo a dosi iniziali anche massive, è opportuno continuare la somministrazione con dosi più moderate ma costanti nel tempo, considerando il grado di persistenza della condizione clinica a rischio per carenza od insufficienza.

Nella tabella 6 sono elencati dei criteri orientativi. In presenza di precarie condizioni nutrizionali, età avanzata, sindromi da malassorbimento intestinale, obesità o di somministrazione di alcuni farmaci (ad esempio anticonvulsivanti o glucocorticoidi) possono essere necessarie dosi superiori.

Queste raccomandazioni traggono origine dalle conoscenze riguardo la prevalenza della carenza di vitamina D in Italia e dalla nozione che le principali linee guida^{4,49,50}, anche se non tutte⁵¹, ritengono che il limite di 30 ng/mL, sia il valore ottimale da raggiungere. Pertanto una volta raggiunto il livello desiderato di vitamina D anche con dosi iniziali massive, è opportuno continuare la somministrazioni con dosi costanti nel tempo.

Tabella 6. Stima della dose terapeutica e di mantenimento in funzione dei livelli di vitamina D

Valore basale di 25(OH)D o presunto stato carenziale	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D (UI)	Dose giornaliera di mantenimento (UI)
<10 ng/ml o 25 nmol/l	600.000#	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	400.000#	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	100.000	800

dose terapeutica da frazionare in 8-12 settimane

Schemi posologici e formulazioni disponibili

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero; tuttavia ai fini di migliorare l'aderenza al trattamento si ritiene accettabile il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili.

Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda di non superare le 100.000 UI, perché per boli superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo⁵² e con boli pari a 500.000 UI un aumento paradossale delle fratture e delle cadute⁵³.

Per ottenere livelli sierici adeguati di 25(OH)D va preferito il colecalciferolo (che è sottoposto a regolazione fisiologica dell'attivazione) per via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolo ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento.

Sull'impiego alternativo di metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa calcidiolo, calcitriolo) mancano a tutt'oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti rispetto alla vitamina D e documentazioni di efficacia antifratturativa analoghe a quelle disponibili per il colecalciferolo o D3. In particolare con i metaboliti 1-idrossilati della vitamina D vi è elevato il rischio di ipercalcemia ed ipercalciuria, che vanno pertanto esclusi mediante il monitoraggio periodico del calcio sierico ed urinario^{54,55}; il loro impiego trova attualmente indicazione razionale solo in presenza di severa insufficienza epatica o in caso di assunzione di farmaci interferenti con l'attività vitamina-D-idrossilasica del fegato (calcifediolo) o in presenza di moderata-grave insufficienza renale, deficit funzionale dell'1-alfa-idrossilasi o ipoparatiroidismo (1-alfa calcidiolo, calcitriolo)⁴.

Anche in questi casi va tuttavia garantito comunque un apporto di colecalciferolo o D3 in considerazione delle sue note attività autocrine e paracrine e dei suoi potenziali effetti extrascheletrici.

<p>Quesito 8. In pazienti con aderenza inferiore all'80% il rapporto rischio/beneficio è ancora favorevole? In pazienti con scarsa aderenza il rapporto beneficio/rischio è ancora favorevole?</p>
<p>Raccomandazioni</p> <p>Il rapporto rischio/beneficio in caso di aderenza inferiore all'80% appare ancora favorevole nonostante l'aumento del rischio di eventi fratturativi.</p> <p>Livello di prova: I Forza della raccomandazione: A</p> <p>Il rapporto rischio/beneficio nei pazienti con aderenza inferiore al 50% non è documentato.</p> <p>Livello di prova: IV Forza della raccomandazione: C</p>
<p>Commento</p> <p>L'aderenza terapeutica è per definizione un comportamento individuale del paziente che comprende le modalità di assunzione di un farmaco in un numero sufficiente di dosi secondo le modalità prescritte (compliance, valutata mediante il <i>Medication Possession Ratio</i> - MPR) e il periodo di tempo in cui il paziente assume il farmaco in modo continuativo (persistenza terapeutica)⁵⁶. A porre l'accento sulla necessità di migliorare l'aderenza terapeutica è la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), secondo cui oggi il livello medio è del 50% (e addirittura più bassa nei paesi in via di sviluppo)⁵⁷. La misura di buona compliance più comunemente accettata, al fine di avere una reale efficacia di prevenzione delle fratture, è un MPR $\geq 80\%$^{58,59}.</p> <p>Numerosi sono i fattori che influenzano l'aderenza terapeutica e sono legati alle caratteristiche della malattia, al farmaco, al paziente, al medico. La comorbidità elevata e la polifarmacoterapia sono fattori frequenti in ambito geriatrico che predispongono ad una riduzione dell'aderenza⁶⁰. Vi sono poi i fattori demografici e socio-psicologici: alcuni studi evidenziano una maggiore aderenza nei soggetti più anziani e ciò può essere in rapporto ad una maggior percezione di malattia e di gravità. Importanti sono anche le variabili legate alla terapia stessa: modalità di assunzione, tollerabilità, durata, complessità e costi/rimborsabilità.</p> <p>Così come in altre patologie, la scarsa aderenza ai farmaci anti-osteoporotici riduce il potenziale costo-efficacia della terapia con conseguente aumento dei costi a scapito degli outcome clinici⁶¹.</p> <p>Un'analisi sistematica condotta su 15 studi che hanno valutato gli effetti dell'aderenza alla terapia con bisfosfonati (totale di 171.063 pazienti) in pazienti osteoporotici ha evidenziato un aumento del 46% di rischio di frattura nei pazienti con MPR < 80% vs i pazienti con MPR $\geq 80\%$. L'effetto si ripercuote prevalentemente sulle fratture vertebrali rispetto a quelle femorali e nelle altre sedi⁶².</p> <p>Dalla letteratura risulta che vi sia ancora dibattito in merito agli effetti sulle fratture in caso di MPR < 50% perché pare che la relazione tra diminuzione di compliance e aumento degli eventi fratturativi non sia lineare⁶¹.</p>

<p>Quesito 9. In quali casi è preferibile interrompere la terapia?</p>
<p>Raccomandazione</p> <p>La sospensione di terapia deve essere valutata per singolo paziente sulla base dell'eventuale comparsa di effetti collaterali indesiderati, del tipo di trattamento, della risposta allo stesso, del rischio di frattura ed eventuali comorbidità.</p> <p>Livello di prova: I Forza della raccomandazione: A</p> <p>Nelle donne osteopeniche, in assenza di pregresse fratture, dopo 3-5 anni di trattamento con acido alendronico o zoledronico, può essere considerata una sospensione di terapia.</p> <p>Livello di prova: I Forza della raccomandazione: A</p> <p>Nelle donne con carcinoma della mammella o maschi con carcinoma della prostata in blocco ormonale adiuvante si può ragionevolmente raccomandare di valutare il rischio una volta concluso il trattamento</p>

adiuvante al fine di poter considerare la sospensione della terapia anti-osteoporotica.

Livello di prova: IV

Forza della raccomandazione: A

Commento

La durata ottimale della terapia per l'osteoporosi non è definita ma dalla letteratura si evince che il trattamento o la sospensione in sicurezza deve essere valutata per singolo paziente sulla base della risposta al trattamento, il rischio di frattura ed eventuali comorbidità⁶³.

Il trattamento deve essere protratto per tutto il tempo in cui esiste un significativo rischio di eventi clinici correlati alla patologia⁶³. La sospensione determinerebbe in questi casi un aumento del rischio di fratture.

La letteratura riporta che il numero di pazienti da trattare con bisfosfonato per risparmiare un evento è molto più alto nei pazienti che non hanno fratture pre-esistenti e che possiedono un T-score femorale >-2 vs $\leq -2,5$ dopo 5 anni di terapia (NNT=81 vs 21)⁶⁴. Tale dato suggerisce che le donne con T-score >-2 che sospendono la terapia hanno un basso rischio relativo di frattura vertebrale identificando tale popolazione come quella che potrebbe beneficiare della sospensione. In caso di sospensione, si raccomanda una rivalutazione del rischio ogni 1-2 anni⁶³⁻⁶⁵.

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nelle donne con carcinoma della mammella o maschi con carcinoma della prostata in blocco ormonale adjuvante non è definita. Si può ragionevolmente raccomandare di valutare il rischio una volta concluso il trattamento adjuvante al fine di poter valutare un'eventuale sospensione della terapia anti-osteoporotica.

Quesito 10. Quali sono i principali risultati ricavabili dal sistema di prescrizione informatizzata regionale di teriparatide per la gestione dell'osteoporosi severa?

Commento

La piattaforma per la prescrizione informatizzata di teriparatide è stata resa disponibile a tutti i Centri autorizzati nel Marzo 2014 sulla base di quanto previsto dall'Allegato A1.2 alla DGR n. 641/2013⁶⁶.

Il report sulle attività di prescrizione aggiornato al I trimestre 2016 evidenzia che:

- il numero totale dei pazienti inclusi nella piattaforma che hanno avuto almeno una prescrizione di teriparatide da marzo 2014 è stato pari a 1.136, di cui 964 in trattamento attivo e 172 con terapia conclusa;
- circa la metà dei pazienti ha un'età >75 anni, con una netta prevalenza del sesso femminile (89% F vs 11% M);
- oltre il 70% dei pazienti ha avuto più di due fratture (femorali o vertebrali). Dal calcolo del rischio di frattura a 10 anni tramite l'algoritmo DeFRA, emerge che oltre il 95% dei pazienti presenta all'arruolamento un elevato rischio di frattura ($>30\%$). Il rischio supera il 40% in oltre l'80% dei soggetti;
- la compliance risulta $>75\%$ in oltre il 90% dei pazienti e si mantiene per tutta la durata della terapia;
- in accordo con quanto riportato dalla letteratura scientifica circa l'effetto antalgico di teriparatide, si osserva una significativa riduzione della sintomatologia dolorosa (espressa con scala VAS) già a 8 mesi dall'inizio del trattamento, diventando più marcata a 15-20 mesi;
- si osserva infine una trascurabile incidenza di nuove fratture da fragilità al follow-up ($< 10\%$) e di effetti collaterali ($< 10\%$).

Quesito 11. Quali indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva?

Indicatore 1

Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi: $\geq 80\%$

Indicatore 2

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi: $\leq 20\%$

Indicatore 2.a

Percentuale di pazienti in trattamento con teripartide senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi

Indicatore 2.b

Percentuale di pazienti in trattamento con acido zoledronico senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi

Indicatore 2.c

Percentuale di pazienti in trattamento con denosumab senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi

Indicatore 2.d

Percentuale di pazienti in trattamento con bisfosfonati (eccetto acido zoledronico) senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi

Indicatore 3

Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi avviati al trattamento con denosumab senza pregressa terapia con bisfosfonato: < 30%

Indicatore 4

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio o vitamina D: $\geq 80\%$

Indicatore 5

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento: $\geq 80\%$

Indicatore 6

Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento: $\leq 5\%$

Di seguito si riportano i risultati riferiti all'anno 2015 (tabella 7) per la Regione del Veneto con la metodologia e definizioni impiegate per il calcolo di ciascun indicatore.

Tabella 7. Risultati – Anno 2015 – Regione del Veneto

	Descrizione	Valore attuale (n. assoluti)	Valore attuale (%)	Valore tendenziale (%)
1	Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi	3.598/16.133	22%	$\geq 80\%$
2	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza esistente frattura vertebrale o di femore senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	27.459/72.264	38%	$\leq 20\%$
	<u>Classi di età:</u>			
	≤ 50 anni	1.040/1.040	100%	
	50-59 anni	3.679/5.676	65%	
	60-69 anni	6.930/17.497	40%	
70-79 anni	8.698/26.454	33%		
≥ 80 anni	8.468/21.597	39%		
2.a	Percentuale di pazienti in trattamento con teriparatide senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	117/761	15%	$\leq 20\%$
2.b	Percentuale di pazienti in trattamento con acido zoledronico senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	6/36	17%	$\leq 20\%$
2.c	Percentuale di pazienti in trattamento con denosumab senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi	459/2.443	19%	$\leq 20\%$
2.d	Percentuale di pazienti in trattamento con bisfosfonati	26.185/69.100	38%	$\leq 20\%$

	(escluso acido zoledronico) senza esistente frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti per osteoporosi			
3	Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi avviati al trattamento con denosumab senza pregressa terapia con bisfosfonato	638/996	64%	<30%
4	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio e vitamina D	48.850/72.264	68%	≥80%
5	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento	41.532/73.379	57%	≥80%
	<u>Classi di età:</u> <50 anni	422/1.084	39%	
	>80 anni	11.982/21.155	57%	
6	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento	8.071/73.379	11%	≤5%

Metodologia e definizioni

Trattati con farmaci per l'osteoporosi: presenza di almeno una prescrizione per farmaci per l'osteoporosi nell'anno di inclusione. Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci per l'osteoporosi: bisfosfonati (codice ATC: M05BA escluso il farmaco Nerixia nella formulazione da 100 mg e l'acido zoledronico nella formulazione da 1 fiala da 4 mg; ATC: M05BA08); ranelato di stronzio (codice ATC: M05BX03); denosumab (codice ATC: M05BX04) ormoni paratiroidei ed analoghi (codice ATC: H05AA); preparati a base di calcitonina (codice ATC: H05AA); raloxifene (codice ATC: G03XC01); bazedoxifene (codice ATC: G03XC02).

Precedente trattamento con farmaci per l'osteoporosi: presenza di almeno una prescrizione per farmaci per l'osteoporosi nei 12 mesi precedenti la data indice (data per la prima prescrizione per farmaci per l'osteoporosi nell'anno di inclusione)

Frattura vertebrale o al femore: almeno un ricovero con diagnosi di frattura vertebrale (codici ICD-9: 805; 806); frattura al femore (codici ICD-9: 820; 821).

Terapia con corticosteroidi: trattamento di almeno 3 mesi con corticosteroidi (codice ATC: H02).

Accertamenti diagnostici per osteoporosi: presenza di almeno un accesso ambulatoriale per densitometria ossea (codici 88.99.2, 88.99.3, 88.99.5), RX rachide (codici 87.23, 87.24, 87.29), RM rachide (codici 88.93, 88.93.1), TC rachide (codici 88.38.1, 88.38.2).

Periodo di riferimento: per gli indicatori 1, 4, 5 e 6 sono stati considerati gli eventi "frattura vertebrale o al femore" e/o "terapia con corticosteroidi" e/o accertamenti diagnostici nei 12 mesi precedenti la data indice. Per gli indicatori 2 e 3 si sono considerati gli eventi "frattura vertebrale o al femore" e "terapia con corticosteroidi" e/o accertamenti diagnostici in tutto il pregresso disponibile (dall'anno 2009).

Terapia di associazione con calcio e/o vitamina D: utilizzo combinato di farmaci per l'osteoporosi e di calcio (codice ATC: A12AA; associazione con vitamina D codice ATC: A12AX) o vitamina D (codice ATC: A11CC), con una modalità di assunzione congiunta o separata dei monocomponenti.

Aderenti al trattamento: copertura terapeutica ≥ 80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).

Occasionali al trattamento: copertura terapeutica < 20% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).

Indicatore 1

numeratore: numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi

denominatore: numero di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi

Indicatore 2

numeratore: numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti previsti per l'osteoporosi

denominatore: numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi

Indicatore 2.a

numeratore: numero di pazienti esposti al trattamento con teriparatide senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti previsti per l'osteoporosi

denominatore: numero di pazienti esposti al trattamento con teriparatide

Indicatore 2.b

numeratore: numero di pazienti esposti al trattamento con acido zoledronico senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti previsti per l'osteoporosi

denominatore: numero di pazienti esposti al trattamento con acido zoledronico

Indicatore 2.c

numeratore: numero di pazienti esposti al trattamento con denosumab senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti previsti per l'osteoporosi

denominatore: numero di pazienti esposti al trattamento con denosumab

Indicatore 2.d

numeratore: numero di pazienti esposti al trattamento con bisfosfonati (escluso acido zoledronico) senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza corticosteroidi e senza accertamenti previsti per l'osteoporosi

denominatore: numero di pazienti esposti al trattamento con bisfosfonati (escluso acido zoledronico)

Indicatore 3

numeratore: numero di pazienti esposti al trattamento con denosumab e senza pregressa terapia con bisfosfonati con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi

denominatore: numero di pazienti esposti al trattamento con denosumab

Indicatore 4

numeratore = numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi con calcio o vitamina D in associazione con le altre classi di trattamento per l'osteoporosi

denominatore = numero di pazienti esposti al trattamento con l'osteoporosi

Indicatore 5

numeratore = numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi aderenti al trattamento

denominatore = numero di pazienti esposti al trattamento con l'osteoporosi

Indicatore 6

numeratore = numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi occasionali al trattamento

denominatore = numero di pazienti esposti al trattamento con l'osteoporosi

Referenze

1. World Health Organization (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 843: 1-129
2. Nota AIFA 79. Determinazione n. 589 del 14 maggio 2015 pubblicata in G.U. n. 115 del 20 maggio 2015.
3. Hernlund E et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013; 8: 136.
4. Rossini M et al., Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo 2016; 68: 1-39.
5. Giannini S et al. Declining trends in the incidence of hip fractures in people aged 65 years or over in years 2000-2011. Eur J Intern Med 2016; doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.007.
6. Piscitelli P et al. Ten years of hip fractures in Italy: for the first time a decreasing trend in elderly women. World J Orthop 2014; 5: 386-91.
7. Piano nazionale linee guida. Available from url: <http://www.snlg-iss.it/PNLG/>.
8. DGR n. 1121 del 29 giugno 2016 - Allegato A. Disponibile su: <http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=326535>.
9. Murad MH et al. Comparative effectiveness of drug treatment to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1871-80.

10. Crandall CJ et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatment to prevent fractures. *Ann Intern Med.* 2014; 161: 711-23.
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. Chen L et al. Efficacy of bisphosphonates against osteoporosis in adult men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2355-63.
13. Langdahl BL et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009; 20: 2095-104.
14. Orwoll ES et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17.
15. AIOM. Linee guida carcinoma della prostata. Edizione 2015.
16. AIOM. Linee guida trattamento delle metastasi ossee. Edizione 2015.
17. Llombart A et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clinical Breast Cancer* 2012; 12: 40-8.
18. Gnant M et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multi center, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 433-43.
19. Ellis GK et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875-82.
20. Brufsky AM et al. Final 5-Year Results of Z-FAST Trial. *Cancer.* 2012; 118: 1192-201.
21. Coleman R et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol.* 2013; 24: 398-405.
22. Wagner ND et al. 5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Immediate Versus Delayed Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Breast Cancer Starting Letrozole After Tamoxifen: N03CC (Alliance) Trial. *Cancer* 2015; 121: 2537-43.
23. Van Poznak C et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: The SABRE trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 967-75.
24. Markopoulos C et al. Management of anastrozolo-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Research* 2010; 12: R24.
25. Lomax AJ et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss with alendronate in postmenopausal women: the BATMAN trial. *Journal of Bone Oncology* 2013; 2: 145-53.
26. Smith MR et al. Denosumab in men receiving androgen- deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-55.
27. Serpa Neto A et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2012; 15: 36-44.
28. Choo R et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1239-45.
29. Kearns AE et al. Osteoporosis prevention in prostate cancer patients receiving androgen ablation therapy: placebo-controlled double-blind study of estradiol and risedronate: N01C8. *Support Care Cancer.* 2010; 18: 321-28.
30. Kaufman JM et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16: 510-16.
31. Orwoll E et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *Journal Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3161-69.
32. Kaufman JM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 592-601.
33. Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche sociali. Raccomandazione n. 10, Settembre 2009.
34. Adami S et al. Treatment thresholds for osteoporosis and reimbursability criteria: perspectives associated with fracture risk-assessment tools. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 195-200.
35. Kanis J.A et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22:2395-411.
36. Marques A et al. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1958-67.
37. Lapi F et al. Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care. *Bone* 2012; 50: 85-90
38. Adami S et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28: 561-70.
39. Bonaccorsi G et al. Assessment of fracture risk in a population of postmenopausal Italian women: a comparison of two different tools. *Calcif Tissue Int* 2015; 97: 50-7.
40. Hossein-nezhad A et al. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88: 720-55.
41. Adami S et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Reumatismo* 2011; 63: 129- 47.
42. Rossini M et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo* 2014; 66: 153-70.

43. Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.
44. Bischoff-Ferrari HA et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40-9.
45. Avenell A et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 14. doi: 10.1002/14651858.CD000227.
46. Bischoff-Ferrari HA et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: B3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
47. Adami S et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20; 239-44.
48. Aspray TJ et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age and Ageing* 2014; 43: 592-5.
49. Holick MF et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1153-8.
50. Rizzoli R et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013; 29:305-13.
51. Institute of Medicine (US). Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US), Washington (DC). 2011: Available from url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> Accessed february 2016.
52. Rossini M et al. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. *Calcif Tissue Int.* 2012; 91: 365-9.
53. Sanders KM et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303: 1815-22.
54. Avenell A et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20: CD000227.
55. O'Donnell S et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriolo and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 531-542.
56. Giustini S et al. Medication adherence in general practice. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2015; 7: 29-36.
57. Sabatè E et al. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
58. Brown MT et al. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 304-14.
59. Rabenda V et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 811-18.
60. Penning-van Beest FJ et al. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28: 236-42.
61. Hiligsmann M et al. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 202-10.
62. Imaz I et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increase fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1943-51.
63. Eriksen EF et al. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone* 2014; 58: 126-35.
64. Black DM et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012; 366: 2051-3.
65. Whitaker M et al. Bisphosphonates for osteoporosis – Where do we go from here? *N Engl J Med* 2012; 366: 2048-51.
66. DGR n. 641 del 7.05.2013 “Elenco dei Centri Prescrittori per l’impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo” (Allegato A1.2).

Appendice 1



REGIONE DEL VENETO

Osteoporosi

1) Che cos'è?

L'osteoporosi è una malattia cronica dello scheletro caratterizzata da una diminuzione della resistenza dell'osso che espone a un **umentato rischio di fratture**.

2) Chi è più a rischio?

- Età avanzata
- Donne in post-menopausa
- Persone con diabete o artrite reumatoide o bronchite cronica o malattie infiammatorie intestinali o AIDS o Parkinson o sclerosi multipla o grave disabilità motoria
- Persone in trattamento con farmaci quali il cortisone
- Chi in famiglia ha avuto casi di fratture di vertebre o femore
- Fumatori

3) Come posso prevenirla?

PRO

- ↑ attività fisica
- ↑ alimenti ricchi di **calcio** (latte e derivati) e contenenti **vitamina D** (pesce azzurro, salmone)
- ↑ esposizione ai raggi solari (vitamina D)

CONTRO

- ↓ vita sedentaria
- ↓ fumo
- ↓ consumo di alcolici

4) Come capire se sono affetto da osteoporosi?

Il medico, se riterrà opportuno, le prescriverà un esame chiamato Densitometria Ossea che permetterà la misurazione della quantità minerale dello scheletro.

5) Quali farmaci?

I farmaci disponibili sono numerosi e il medico le prescriverà quello che riterrà più corretto anche sulla base delle sue condizioni di salute. La terapia va seguita con costanza.

6) Sono sicuri i farmaci per l'osteoporosi?

I farmaci per l'osteoporosi sono globalmente sicuri e ben tollerati. Le reazioni avverse più frequenti sono:

- acidità gastrica nel caso di farmaci orali;
- dolori muscolo-scheletrici e febbre per i farmaci somministrati per via endovenosa.

Bisfosfonati e *denosumab* sono stati associati a rarissimi eventi più seri quali:

- osteonecrosi della mascella/mandibola prevenibili con un'attenta igiene orale, controlli odontoiatrici periodici, trattamento con antibiotici in caso di interventi dentari;
- fratture del femore in sedi atipiche, che provocano dolore alle cosce o all'inguine.

7) Quando è corretto fare il monitoraggio ematico del livello di vitamina D?

Il dosaggio ematico del livello di vitamina D non è spesso necessario. Sarà il suo medico a valutare la necessità di fare dei controlli qualora il suo stato di salute lo necessitasse.

8) Da cosa dipende il buon risultato della terapia?

- da una corretta e costante assunzione della terapia
- da una dieta adeguata e una corretta attività fisica
- da una costante comunicazione con il suo medico anche in caso di comparsa di dolori o sintomi inusuali