

Ai Direttori Generali
Ai Direttori Farmacie Ospedaliere
delle Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate

Ai Direttori Assistenza Farmaceutica Territoriale
delle Aziende ULSS

Agli Ordini Provinciali dei Medici
Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti

e p.c.

Al Direttore Programmazione sanitaria
Regione del Veneto

Al Direttore Generale

Azienda Zero

Gentili tutti,

nella GU n. 31 del 07.02.2023 sono state pubblicate le seguenti determinate, in vigore dal giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

- Determina n. DG/26/2023 del 19 gennaio 2023 "**Aggiornamento della nota AIFA 13** di cui alla determina n. DG 560 del 1 dicembre 2022". In particolare nell'Allegato 1 "*Approfondimenti e basi teoriche della nota*", al capitolo "*Prosecuzione del trattamento con statine nell'ambito di terapie di combinazione con farmaci non ipolipemizzanti*", è stato introdotto "*ramipril, amlodipina e atorvastatina*" nell'elenco delle combinazioni di principi attivi a dose fissa ammessi alla rimborsabilità, limitatamente a pazienti adulti affetti da dislipidemie già incluse nella nota 13, ed esclusivamente nei casi in cui il paziente sia già adeguatamente trattato e controllato dall'assunzione contemporanea ed estemporanea dei medesimi principi attivi, agli stessi dosaggi, presenti nelle combinazioni fisse, in aderenza alle indicazioni terapeutiche riportate nei rispettivi RCP.
- Determina n. DG/29/2023 del 19 gennaio 2023 "**Aggiornamento della nota AIFA 83** di cui alla determina del 26 novembre 2009". Tra i farmaci inclusi nella nota AIFA , a carico del SSN, è stata inserita la **Ciclosporina A** collirio per il *trattamento della cheratite grave in pazienti adulti, affetti da malattia di Sjogren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali*. Inoltre il capitolo "Background" è stato implementato con maggiori informazioni riguardo il trattamento della patologia e corredato dalle relative fonti bibliografiche.
- Determina n. DG/28/2023 del 19 gennaio 2023 "**Aggiornamento della nota AIFA 79** di cui alla determina n. 363/2022 del 5 agosto 2022". In particolare, nella tabella "*Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche - fratture vertebrali o di femore*", relativamente al trattamento di I scelta con Teriparatide, la nota **g** è stata modificata in: *Per teriparatide la Nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi rinnovabile per ulteriori periodi di 6*

mesi per non più di tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo). L'individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione avverrà nella prima seduta utile della Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Con Determina n. DG/34/2023 del 20 gennaio 2023 "**Armonizzazione del regime di fornitura dei medicinali a base del principio attivo teriparatide**", pubblicata nella GU n. 32 del 08.02.2023, il regime di fornitura dei medicinali autorizzati, a base di teriparatide, riportati nella tabella presente all'Art. 1 della determina, è armonizzato come segue: *medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo (RRL)*, in sostituzione di quanto indicato negli specifici provvedimenti sinora pubblicati in GU.

Relativamente ai farmaci classificati in classe di rimborsabilità A, questi sono assoggettati a quanto previsto dalla Nota AIFA n. 79 e la prescrizione è soggetta a diagnosi e Piano Terapeutico, come da allegato alla determina, della durata di 6 mesi rinnovabile per ulteriori periodi di 6 mesi per non più di tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi).

Infine, si trasmette la Determina n. 9/2023 del 13 gennaio 2023 "**Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano Latuda**", pubblicata nella GU n. 21 del 26.01.2023. La determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

La nuova indicazione terapeutica rimborsata SSN di Latuda (lurasidone cloridrato) è: *trattamento della schizofrenia negli adolescenti a partire dai 13 anni di età che non abbiano risposto adeguatamente alla terapia non farmacologica*. La prescrizione del medicinale è soggetta a diagnosi da parte dei centri identificati dalle regioni o di specialisti in psichiatria e neuropsichiatria infantile e a Piano terapeutico, come da allegato alla determina.

L'individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione avverrà nella prima seduta utile della Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

L'indicazione rimborsata SSN *trattamento della schizofrenia negli adulti a partire dai 18 anni di età* non è soggetta a Piano terapeutico.

Si invitano le SS.LL. in indirizzo ad informare tutti i soggetti interessati.

Distinti saluti.

Il Direttore
Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici
dott.ssa Giovanna Scroccaro

Referenti:

dott.ssa Olivia Basadonna

Tel. 041 2791408 mail: olivia.basadonna@regione.veneto.it

REGIONE del VENETO

Area Sanità e Sociale

Segreteria Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 - 30123 Venezia

Tel. 041.2793412 - 3415 - 3421 - 3406 fax 041-279 3468

e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 19 gennaio 2023.

Aggiornamento della Nota AIFA n. 13 di cui alla determina n. DG 560 del 1° dicembre 2022. (Determina n. DG/26/2023).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF»), pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, Serie generale, n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. DG 560/2022 del 1° dicembre 2022 di «Aggiornamento della Nota AIFA 13 di cui alla determina AIFA n. 191 del 6 maggio 2022», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 286 del 7 dicembre 2022;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 7-9 novembre 2022, con cui si è ritenuto di aggiornare la nota AIFA 13;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. DG 560/2022 del 1° dicembre 2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale nota AIFA 13;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota 13

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della nota AIFA 13, annesso alla determina AIFA n. DG 560/2022 del 1° dicembre 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 286 del 7 dicembre 2022.

Art. 2.

Disposizioni finali

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

Roma, 19 gennaio 2023

Il direttore generale: MAGRINI



NOTA 13

Precisazioni

La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL. Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score $\geq 10\%$, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
CATEGORIE DI RISCHIO*			
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%	Colesterolo LDL < 115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	
Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita)(**)
		Preferenzialmente atorvastatina se	

Ipolipemizzanti:

Fibrati:

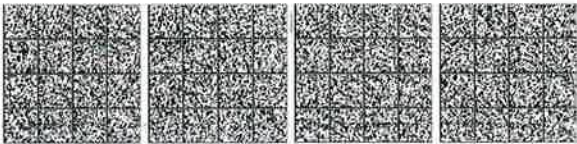
- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

Statine:

- simvastatina
- pravastatina
- fluvastatina
- lovastatina
- atorvastatina
- rosuvastatina

Altri:

- PUFA-N3
- ezetimibe



Pazienti con rischio molto alto: - score $\geq 10\%$	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50% atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina ^(**) § rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) ^(**)
PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati [^]	

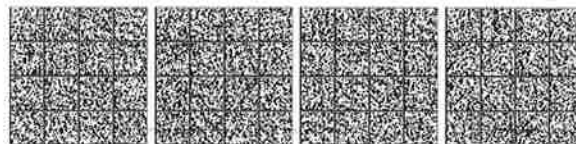
(*) La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL > 70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL > 100 mg/dL.

(*) Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita.

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

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

^ Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.



Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

DISLIPIDEMIA	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello	Trattamento di 3° livello
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina(**)	ezetimibe più statine (in associazione o estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti agli acidi biliari
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione o estemporanea o precostituita) (**)	
DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione o estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti agli acidi biliari
IPERCHILOMICRONEMIE gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA N3	fibrati in associazione a PUFA N3	

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia



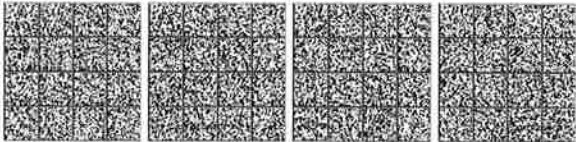
Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave

Farmaci prescrivibili a carico del SSN	
• per livelli di Trigliceridi ≥ 500 mg/dL	PUFA-N3
• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	I ^a scelta: simvastatina + ezetimibe II ^a scelta: altre statine a minima escrezione renale ²

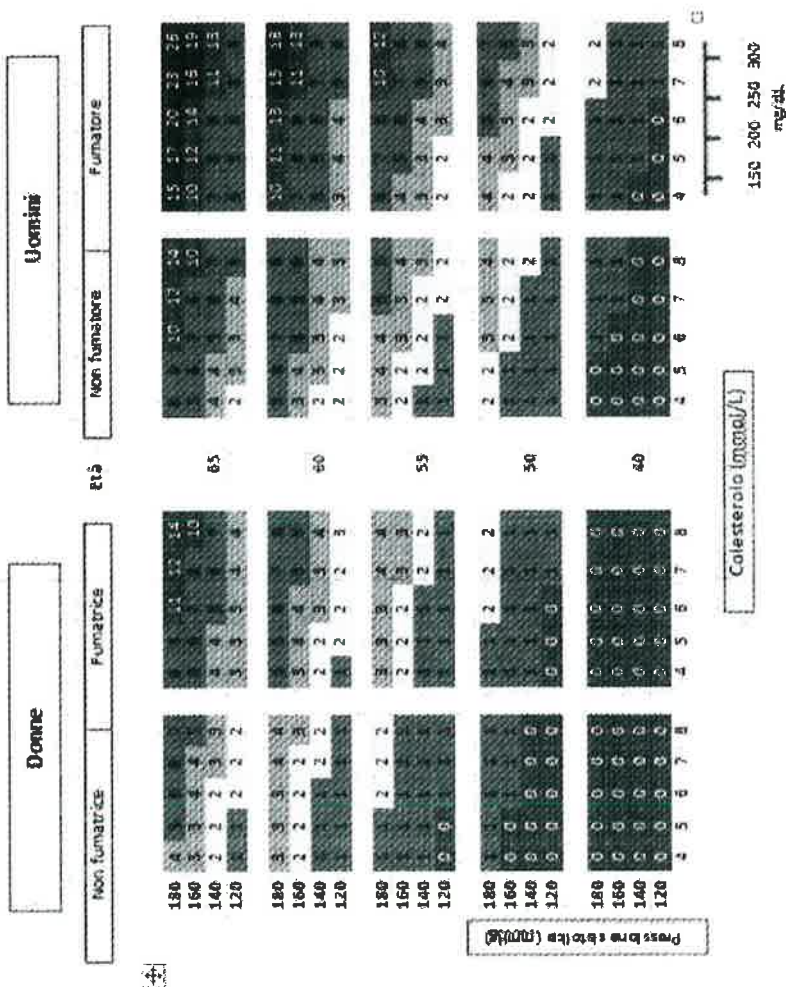
Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo

Farmaci prescrivibili a carico del SSN	
<u>Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi</u>	Statine considerando con la massima attenzione l'interferenza con il trattamento antiretrovirale altamente attivo (HAART). Fibrati nel caso sia predominante l'iperTG Ezetimibe in monoterapia per i pazienti che non tollerano il trattamento con statine o non possono eseguirlo.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).



Carta del rischio



Approfondimenti e basi teoriche della nota

1. Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e ipercolesterolemia poligenica

La tabella in box definisce i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico (TT) e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile.

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

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

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il trattamento di prima scelta per la terapia d'ingresso. E' sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione. L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL o abbia indotto effetti collaterali.

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

Per i pazienti con dislipidemia aterogenica (TG>200 mg/dL, HDL<34 mg/dL) e per quelli con ipertrigliceridemia i farmaci di seconda linea da somministrare in associazione alle statine sono i fibrati. Tra questi, il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

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

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

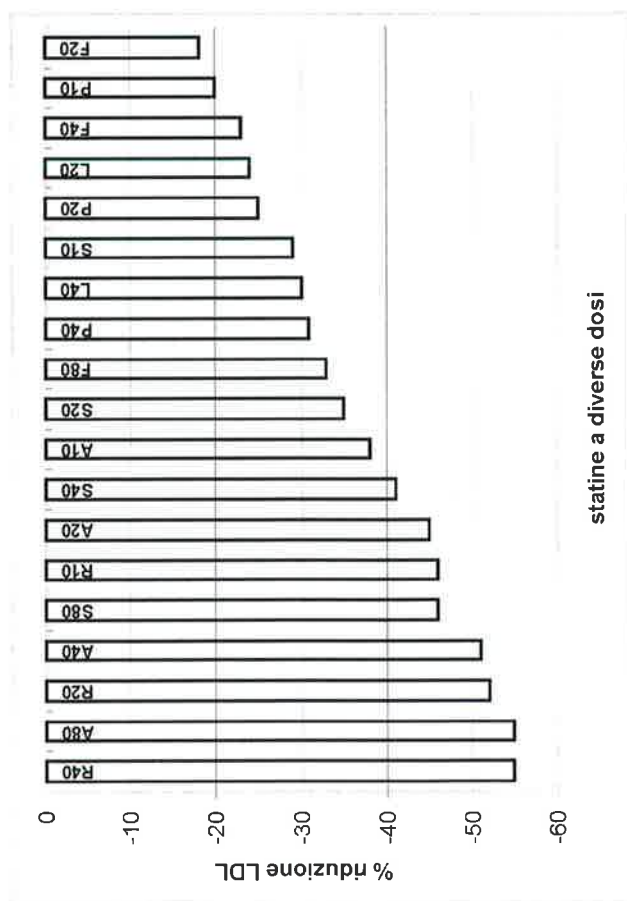
Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione a una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del 15%-20%. Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine sia in forma precostituita che estemporanea è utile e rimborsata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

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



La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.

Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).



I principi attivi più efficaci sono sulla sinistra del grafico (A=atorvastatina F=fluvastatina P=pravastatina R=rosuvastatina S=simvastatina L=lovastatina. La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco)

Classificazione in base al livello di rischio

In accordo con le Linee Guida dell'ESC/EAS per il trattamento della dislipidemia, e dei successivi aggiornamenti (Atherosclerosis, 2012), è stato possibile procedere a una stratificazione del rischio (e relativa identificazione del TT) come di seguito specificato.

I pazienti con risk score $\leq 1\%$ per CVD fatale a 10 anni (vedi carta del rischio allegata) sono considerati a rischio basso. Il trattamento di tali pazienti consiste nella modifica dello stile di vita. I pazienti con risk score $> 1\%$ e $< 4\%$ sono da considerare a rischio medio; per tali pazienti è indicata la modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi prima di prendere in esame il trattamento farmacologico. I pazienti con risk score 4-5% sono considerati a rischio moderato.

Sono da considerare pazienti a rischio alto, oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e $< 10\%$ per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari o con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, e i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono infine da considerarsi individui a rischio molto alto, oltre ai soggetti con uno score $\geq 10\%$, i pazienti con malattia coronarica (CHD), stroke ischemico, arteriopatie periferiche (PAD), pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria), i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

Particolari categorie di pazienti

Pazienti di età > 65 anni.

In accordo alle raccomandazioni delle linee guida, in considerazione dei risultati dello studio PROSPER, nonché delle metanalisi in cui è stata valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani, il trattamento con farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con età > 65 anni con aumentato rischio cardiovascolare è da considerarsi rimborsabile dal SSN. La rimborsabilità si intende estesa, in prevenzione primaria, fino agli 80 anni. Oltre tale età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento. Nei pazienti con età > 65 anni ma con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN per definizione, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria.

❖ Per quanto riguarda i pazienti diabetici va considerato che in questa tipologia di pazienti le LDL sono impoverite in colesterolo e arricchite in trigliceridi; pertanto il dosaggio del colesterolo LDL non fornisce una adeguata informazione sul suo reale valore e quindi anche sul TT che deve essere raggiunto. In questi pazienti dovrebbe quindi essere considerato anche il dosaggio dell'ApoB sia per stabilire il momento di inizio della terapia, sia per quanto riguarda il TT da raggiungere (≤ 80 mg/dl nei pazienti diabetici). L'ApoB infatti è indicativo del numero di particelle circolanti dato che ogni particella di LDL contiene una molecola di ApoB. Il dosaggio dell'ApoB sarebbe utile anche nei soggetti con sindrome metabolica e nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il colesterolo non HDL, inoltre, la cui determinazione può essere utile se non è possibile il dosaggio dell'Apo B, si calcola facilmente dal colesterolo totale (TC) meno HDL-C.

❖ Anche isolati elevati livelli di trigliceridi costituiscono un fattore di rischio. Recenti meta-analisi hanno infatti dimostrato che l'aumento dei trigliceridi aumenta il rischio CV anche dopo aggiustamento per le variabili interferenti incluso il colesterolo HDL. Le ragioni del rischio associate ad una trigliceridemia > 150 mg/dl sono verosimilmente da attribuire a 2 fattori: 1) persistenza in circolo di lipidi remanenti post/prandiali ad alta potenzialità aterogena per l'elevato contenuto in colesterolo e captazione da parte dei macrofagi; 2) modificazioni composite che inducono sulle altre lipidi in particolare sulle LDL.



Altre categorie di pazienti a rischio sono le seguenti:

- ❖ Pazienti con livelli elevati di LP(a) > 50 mg/dl
- ❖ Pazienti con HDL basse (< 40 mg/dl M e < 50 mg/dl F). Si consideri a tale proposito che più del 50% dei pazienti con coronaropatia documentata ha bassi livelli di HDL.

Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV. Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. E' essenziale per la diagnosi di dislipidemia familiare escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci.

Tra le dislipidemie familiari dominanti e recessive che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3) e recessive, l'iperlipidemia familiare combinata (FCH), la disbetalipoproteinemia e le gravi iperchilomicronemie/ipertigliceridemie, come indicate nel box con il relativo difetto genico. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile.

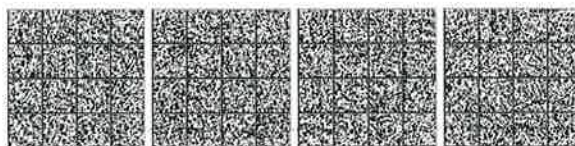
Rimandando alle Linee Guida dell'ESC/EAS per una descrizione più dettagliata dei criteri diagnostici, ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 1.3 si riportano di seguito i principali criteri clinici per la diagnosi delle forme familiari più comuni.

Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare (oggi possibili presso centri specializzati), questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono: colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL più trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure:



un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL. I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più

documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza di una diagnosi anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti.

I criteri diagnostici includono valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl più presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

xantomi tuberosi,

xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).



Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Per il trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73m²) è necessario prestare attenzione alla scelta della terapia a seconda del grado di insufficienza renale.

Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale cronica, di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale.

Tutte le statine sono prevalentemente escluse attraverso il fegato nelle vie biliari e quindi con le feci nell'intestino. Una parte minore, meno del 13 %, viene eliminata attraverso il rene, in percentuale diversa a seconda della statina (*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996, pag. 887).

Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recente risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

Iperlipidemia indotta da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati:

- 1 nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina,
- 2 nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.
- 3 in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%.

Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare. L'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GVC (graft coronary vasculopathy), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%.

Alla luce di questi dati nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare modificabili non sia stata sufficiente per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia antirigetto.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppiabili anche in giovane età.

Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia (indotta in particolare dall'interferone).

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello.

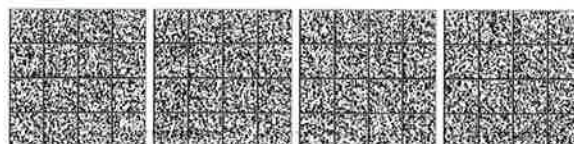
Nei pazienti in trattamento con farmaci anti-retrovirali il trattamento con simvastatina è controindicato.

E' stato dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo ed exemestane) possono aumentare il livello del colesterolo sierico in meno del 7% dei pazienti trattati. Poiché l'anastrozolo a dosi molto elevate è un inibitore del CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C8/9 e il letrozolo è un modesto inibitore del CYP2C19, se tali inibitori dell'aromatasi sono associati alla rosuvastatina, si può osservare una ridotta attivazione o un ridotto metabolismo della rosuvastatina. Essendo la pravastatina un debole induttore del CYP3A4 riduce i livelli plasmatici dei su citati inibitori dell'aromatasi.

Prosecuzione del trattamento con statine nell'ambito di terapie di combinazione con farmaci non ipolipemizzanti.

Sono ammesse alla rimborsabilità le seguenti combinazioni di principi attivi a dose fissa limitatamente a pazienti adulti affetti da dislipidemie già incluse nella Nota 13 ed esclusivamente nei casi in cui il paziente sia già adeguatamente trattato e controllato dall'assunzione contemporanea ed estemporanea dei medesimi principi attivi, agli stessi dosaggi, presenti nelle combinazioni fisse, in aderenza alle indicazioni terapeutiche riportate nei rispettivi RCP

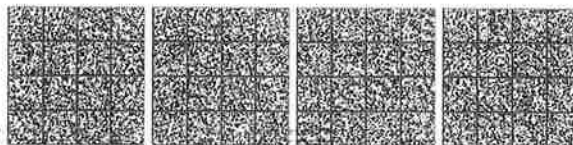
- atorvastatina, perindopril e amlodipina
- rosuvastatina e amlodipine
- rosuvastatina e acido acetilsalilico
- rosuvastatina e ramipril
- ramipril, amlodipina e atorvastatina



Bibliografia

- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5
- Brunzell JD Hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2007; 357:1009-1017
- Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010 Jul 20;122(3):300-10.
- Cooney MT, Kotseva K, Dudina A, De Backer G, Wood D, Graham I. Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease : a report from the EUROASPIRE III investigators. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Apr 18.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agevall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 223 (2012) 1-68.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407. Epub 2009 Mar 30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1450.
- Ferns G, Ketis V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridaemia. 1. *Clin Pathol*. 2008 Nov;61(11):1174-83.
- Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1996
- "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" NHS Foundation Trust (2006).
- Leaf DA Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med*. 2008 Jan;121(1):10-2.
- Nacumova RP Soutar AK Mechanisms of Disease: Genetic Causes of Familial Hypercholesterolemia *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4(4):214-225.
- Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Yritalo K, Phylaxaki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999;64:1453-1463.
- Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Am. Intern Med*. 2009;150:474-84

- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994 Oct;15(10):1300-31.
- Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syväne M, Lehtimäki T, Lahdenperä S, Ylitalo K, Antikainen M, Perola M, Raitakari OT, Kovanen P, Viikari JS, Peltonen L, Taskiran MR. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;133:245-253.
- Reiner Z, Catapano AL, de Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart Journal*, 2011; 32:1769-1818.
- Schenker MT, Sieverding P, Shekelle PG: Delivery of genomic medicine for common chronic adult disease: a systematic review. *JAMA*, 2008;299:1320-34.
- Soutar AR Rare genetic causes of autosomal dominant or recessive hypercholesterolaemia IUBMB Life Volume 62, Issue 2, pages 125-131, February 2010
- Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006;385:337-51.
- Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010 May 8;375(9726):1634-9
- Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1110-1118.
- Wierzbicki AS, Humphries ES, Minhas R Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance BMJ 2008; 337:a1095



DETERMINA 19 gennaio 2023.

Aggiornamento della Nota AIFA 79 di cui alla determina n. 363/2022 del 5 agosto 2022. (Determina n. DG/28/2023).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF», pubblicata nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004 - Serie generale - n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. 363/2022 del 5 agosto 2022 di «Aggiornamento della Nota AIFA 79 di cui alla determina n. 446/2017 del 14 marzo 2017», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 201 del 29 agosto 2022;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 5-6 e 15 dicembre 2022, con cui si è ritenuto di aggiornare la Nota 79;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 363/2022 del 5 agosto 2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 79;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento Nota 79

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 79, annesso alla determina AIFA n. 363/2022 del 5 agosto 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 201 del 29 agosto 2022.

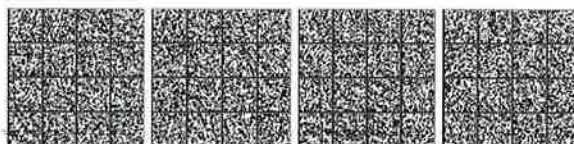
Art. 2.

Disposizioni finali

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

Roma, 19 gennaio 2023

Il direttore generale: MAGRINI



NOTA 79

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

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

Condizione	Trattamento I scelta ^a	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^b	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
≥ 3 fratture	Teriparatide ^e	Denosumab ^e Zoledronato ^d	Alendronato (± vit.D) Risedronato, Ibandronato
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^c ≤ -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			
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore < -2,5 (< -2,0 se ≥ 2 fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti) + anamnesi ≥ 1 fratture vertebrali moderate o gravi oppure ≥ 2 fratture vertebrali lievi oppure frattura femorale + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥ 20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romozosumab ^f per max 12 mesi, seguito da farmaci antirassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

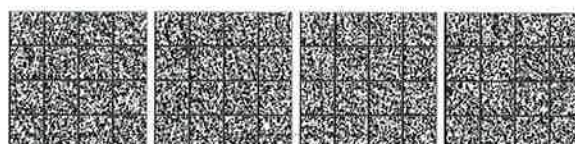


○ **Fratture non vertebrali e non femorali**

+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato ($\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore $< -2,5$ + anamnesi ≥ 2 fratture non vertebrali + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato $\geq 20\%$ + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romosozumab ^f per max 12 mesi, seguito da farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

- **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	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per >3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato ($\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e	_____
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato ($\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d Denosumab ^e	_____	_____
T-score colonna o femore ^c ≤ -4	Alendronato ($\pm$ vit.D), Risedronato	Denosumab ^e Zoledronato ^d Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
T-score colonna o femore ^c ≤ -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, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, m. di parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			
--	--	--	--

^a Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.

^b Ai fini dell'applicazione della Nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%) mentre per il romosozumab – in aderenza alle caratteristiche della popolazione studiata – si attribuisce un valore decisionale diverso per le fratture lievi o per le fratture di severità moderata o grave.

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

^d Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.

^e Per il denosumab la Nota si applica su diagnosi e piano terapeutico della durata di 12 mesi, rinnovabile, da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo e specialista in medicina fisica e riabilitativa), Universitari o delle Aziende Sanitarie.

^f Per il romosozumab la Nota si applica (in soggetti di sesso femminile) su diagnosi e piano terapeutico fino alla durata massima di 12 mesi non rinnovabile, su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo).

^g Per teriparatide la Nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi rinnovabile per ulteriori periodi di 6 mesi per non più di tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo).

CONSIDERAZIONI GENERALI

- Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e colecalciferolo o calcifediolo¹. È stato documentato che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi^{2,3}. La prevenzione delle fratture osteoporotiche dovrebbe anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e l'eliminazione di condizioni ambientali e individuali favorevoli a traumi.
- La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.
- Poiché tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici.

BACKGROUND

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura⁴. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica)



o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque.

Prima di avviare un trattamento farmacologico dell'osteoporosi vanno inoltre praticati gli accertamenti appropriati di diagnostica differenziale⁴ ed escluse eventuali forme secondarie, che potrebbero beneficiare della sola rimozione della causa primitiva.

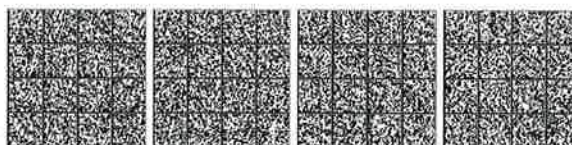
L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che risultano essere gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto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

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

L'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti inclusi nella Nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura, soprattutto se vertebrale o femorale, e/o riduzione della densità ossea valutata mediante DXA (studi FIT, VERT, BONE, FREEDOM, FPT, ARCH). Per tali motivi appare prima di tutto giustificato il trattamento in **prevenzione secondaria** di soggetti con pregresse fratture vertebrali o femorali e soggetti con fratture non vertebrali o non femorali con dimostrata riduzione della densità ossea. All'interno di questa categoria risultano a rischio estremamente alto soggetti con fratture multiple, soggetti in cui la frattura si associa a una riduzione marcata della densità ossea o a terapia cortisonica, o soggetti con nuove fratture vertebrali o femorali manifestatesi dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. Ai fini dell'applicazione della Nota, la diagnosi di frattura vertebrale si basa in genere sul criterio base di Genant (riduzione delle altezze vertebrali di almeno il 20%). Per quanto riguarda invece la prescrizione di romosozumab (dove lo studio principale ha attribuito un peso diverso alle fratture vertebrali lievi) la Nota viene applicata attribuendo un valore maggiore alle fratture vertebrali di tipo grave o moderato.

In **prevenzione primaria**, cioè prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età ≥ 50 anni la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interazione di più fattori di rischio, non solo densitometrici, oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. È opportuno che tutti questi fattori siano accuratamente valutati prima di intraprendere o meno un trattamento. Vi sono anche fattori di rischio (fumo, abuso di alcool) che, in quanto modificabili, sono tuttavia esclusi dal calcolo del rischio ai fini della prescrivibilità di farmaci a carico del SSN.

Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni è stato possibile sviluppare algoritmi matematici ed informatici per la stima del rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) nei successivi 10 anni, basata sulla valutazione



densitometrica in combinazione con i fattori di rischio di frattura meglio conosciuti (es. FRAX®). Uno strumento analogo chiamato DeFRA, derivato dal FRAX® ma che ne supera alcuni limiti intrinseci e consente una considerazione più accurata dei fattori di rischio, è stato sviluppato in Italia dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro (SIOMMS) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR)⁵ In attesa di una verifica dell'applicabilità nella pratica clinica di tali algoritmi matematici informatizzati, una ragionevole semplificazione è la loro espressione con diagrammi di flusso, che prevedano la valutazione integrata ed inequivocabile dei maggiori fattori di rischio per frattura. Il fattore densitometrico è stato semplificato mediante il ricorso a due soglie densitometriche DXA a livello di colonna o di femore, con rischio paragonabile a quello dei soggetti con pregresse fratture: T score ≤ -4.0 in assenza di altri fattori di rischio o ≤ -3.0 se associato ad ulteriori importanti fattori di rischio quali familiarità per fratture vertebrali o femorali e presenza di comorbidità dimostrate associate di per sé ad un aumento del rischio di frattura (artrite reumatoide e altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie croniche intestinali, AIDS, m. di parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)^{6,7}. Si ricorda, al fine di evitarne un uso inappropriato, che le indicazioni all'esecuzione della densitometria sono limitate e definite dalle linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'Osteoporosi⁴ e dai Livelli Essenziali di Assistenza. Una condizione di rischio di frattura elevato è stata documentata anche per i pazienti in trattamento cortisonico cronico, indipendentemente dalla condizione densitometrica. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica pertanto l'estensione della Nota 79 a donne postmenopausali e uomini di oltre 50 anni in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi. Analogamente, le terapie con inibitori dell'aromatasi utilizzate per prevenire le recidive di carcinoma della mammella o la deprivazione androgenica nel trattamento del carcinoma della prostata avanzato, modificando un assetto ormonale fondamentale per il controllo del rimodellamento osseo, accelerano la perdita ossea e aumentano il rischio di frattura. Vari trial randomizzati hanno dimostrato che i bisfosfonati e il denosumab sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta da queste terapie e potrebbero avere anche un ruolo adiuvante⁸.

Evidenze disponibili di efficacia dei farmaci

La presente revisione della Nota è motivata principalmente dalla recente introduzione del romosozumab, primo di una classe di farmaci con un nuovo meccanismo d'azione. Per questo motivo, in attesa di una revisione completa della Nota, al romosozumab è stato dedicato uno spazio maggiore.

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

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata in donne osteoporotiche in postmenopausa, rispetto al solo calcio e vitamina D, l'efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e, anche se per alcuni farmaci con minore evidenza, quello di fratture non vertebrali (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, romosozumab, teriparatide)⁹⁻¹¹. La riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali è compresa tra 30 e



70%, con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT) fra 10 e 20 tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore è documentato solo per alcuni farmaci (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, romosozumab).

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

In considerazione delle attuali evidenze in termini di efficacia, rapporto costo/efficacia¹², aderenza e rischio di effetti avversi dei vari farmaci attualmente disponibili, è possibile suddividerli in prima, seconda e (solo per alcune condizioni) terza scelta a seconda del tipo e della severità della condizione osteoporotica. Anche nell'osteoporosi, come già praticato in altri ambiti appare pertanto possibile ed opportuno adeguare l'intervento terapeutico al grado di rischio di frattura, nell'ottica di un "treatment-to-target". Il passaggio dalla prima scelta alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente, o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Anche l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o femorale durante trattamento da almeno un anno con farmaci della Nota può giustificare il passaggio ad altra categoria terapeutica.

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

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

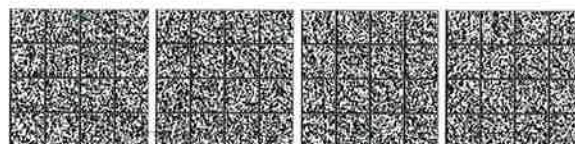
Il romosozumab è un anticorpo in grado di legare la sclerostina inibendone l'azione a livello osseo, questo si traduce in un aumento della mineralizzazione mediante l'aumento della formazione di osso e l'inibizione del riassorbimento.

L'efficacia antifratturativa è stata dimostrata in due differenti RCT in donne postmenopausa con diversi profili di rischio^{10,14} mentre altri due studi hanno fornito esiti favorevoli in una popolazione di soggetti di sesso maschile e sulla mineralizzazione ossea vs. teriparatide in una popolazione pretrattata con bisfosfonati.

Lo schema posologico prevede per il romosozumab la somministrazione mensile di 210 mg sottocute. Studi di fase II hanno stabilito in 12 mesi la durata massima consigliabile per il trattamento, non ottenendosi per durate più prolungate significativi incrementi di mineralizzazione. Al termine di tale periodo viene raccomandato un trattamento con un farmaco anti-riassorbitivo al fine di mantenere i risultati ottenuti e ridurre il rischio di frattura¹⁵.

L'analisi della letteratura disponibile autorizza al momento la prescrizione di romosozumab esclusivamente a pazienti di sesso femminile che presentino le seguenti caratteristiche:

a. osteoporosi in prevenzione secondaria (≥ 1 fratture vertebrali moderate o gravi, oppure > 2 fratture vertebrali lievi, oppure 2 fratture non vertebrali oppure una frattura femorale



nei 2 anni precedenti) e con rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato $\geq 20\%$

b. in condizioni di impossibilità a proseguire trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)¹⁵.

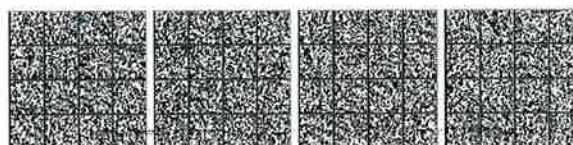
Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in *trial* controllati e randomizzati per alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab e rosozumab. Il numero dei pazienti del *trial* era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea e non è al momento riconosciuta per il romosozumab.

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

Particolari avvertenze

Nella decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico e nella scelta di quest'ultimo va considerato anche il profilo di safety dei vari farmaci attualmente disponibili¹³. Alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato appartengono alla classe dei bisfosfonati. Questi farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono farmaci anti-infiammatori non steroidei o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). Anche se raramente è stato inoltre riportato con l'uso dei bisfosfonati un quadro clinico caratterizzato da dolore severo, talora disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (reazione di fase acuta) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito alle prime somministrazioni endovenose degli aminobisfosfonati.

I bisfosfonati sono controindicati nella grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 ml/min). Nei pazienti ad elevato rischio di frattura affetti da questa patologia può essere valutato l'impiego del denosumab, dopo aver escluso disordini secondari del metabolismo minerale ed osseo, ed in particolare una condizione di osso adinamico, e considerando che i dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza sono attualmente limitati. Si ricorda inoltre che in questi pazienti, oltre ad essere raccomandata una supplementazione con vitamina D3, può essere indicato il ricorso anche ai metaboliti 25-alfa-idrossilati della vitamina D. La terapia con bisfosfonati o con denosumab, anche se raramente, è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola/mascella, pare conseguente a un'iniziale osteomielite. Si



raccomandano a tutti i pazienti in trattamento con tali farmaci una rigida ed attenta igiene orale e un'adeguata profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc.). Se necessari, è inoltre preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc.) prima di avviare una terapia con bisfosfonati, romosozumab o denosumab.

Con l'uso, specie se prolungato, di bisfosfonati o con quello di denosumab sono state segnalate raramente fratture del femore in sedi atipiche (sottotrocanteriche o diafisarie). Si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Sono spesso bilaterali e pertanto deve essere esaminato anche il femore controlaterale. Durante il trattamento i pazienti devono essere informati circa la possibilità di questi sintomi ed invitati a segnalarli. È stata talvolta riportata una difficile guarigione di queste fratture. Il bilancio complessivo dei benefici e dei rischi di questi farmaci nelle indicazioni terapeutiche autorizzate rimane comunque nettamente favorevole. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia sulla base di una valutazione individuale dei benefici e dei rischi sul singolo paziente.

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

Con l'uso di potenti inibitori del riassorbimento osseo come il denosumab sono stati descritti casi anche gravi di ipocalcemia. Si ribadisce l'importanza che tutti i pazienti candidati ad un trattamento per l'osteoporosi, ed in particolare con questo farmaco, abbiano un adeguato apporto di calcio e siano preventivamente supplementati con vitamina D¹, da garantirsi anche durante il trattamento. I pazienti trattati con denosumab possono inoltre sviluppare infezioni cutanee (principalmente celluliti), tali da richiedere talora l'ospedalizzazione. Per l'esperienza clinica ancora limitata appare opportuno che l'impiego del denosumab venga riservato ai casi con rischio elevato di frattura e nei quali non sia praticabile la terapia con bisfosfonati.

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

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

Nonostante le premesse cliniche incoraggianti, il riscontro di un incremento non spiegato del rischio di eventi cerebrocardiovascolari, ha condotto a limitare prudenzialmente l'impiego del romosozumab escludendo i soggetti con pregressi eventi cerebrocardiovascolari o con condizioni di rischio cardiovascolare¹⁵.



Bibliografia

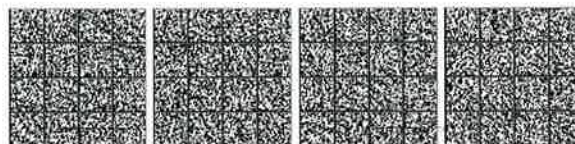
1. Adami S et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo*. 2011;63:129-147.
2. Adami S, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:239-244.
3. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Min Res* 2006;21:1565-1570.
4. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Società Italiana di Reumatologia. Linee guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi. www.siomms.it, www.reumatologia.it.
5. Adami S et al. Validation and further development of the WHO 10-yr fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: prject rationale and description. *Clin Exper Rheum* 2010;28:561-70 <https://defra-osteoporosi.it/>.
6. Dennison EM et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2012;50:1288-1293.
7. Reyes C et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2014;25:1751-1758.
8. Coleman R et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Onc* 2014; mdu103. [doi:10.1093/annonc/mdu103](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu103).
9. Murad MH et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1871-1880.
10. Saag KG et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417-1427.
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: 209-217.
12. Adami S et al. Treatment Thresholds for Osteoporosis and Reimursability Criteria: Perspectives Associated with Fracture Risk-Assessment Tools. *Calcif Tissue Int*. 2013; 93:195-200.
13. Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMS); Italian Society of Rheumatology (SIR). Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature. *Reumatismo* 2013; 65: 143-166.
14. Cosman F et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1532-1543.
15. Shoback D et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: an Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 587-594.

23A00574

DETERMINA 19 gennaio 2023.

Aggiornamento della Nota AIFA 83 di cui alla determina del 26 novembre 2009. (Determina n. DG/29/2023).**IL DIRETTORE GENERALE**

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;



Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016 (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica), relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - revisione delle note CUF», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004 - Serie generale - n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007, recante «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA del 26 novembre 2009 di «Modifiche, con riferimento alla nota AIFA 83, alla determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 286 del 9 dicembre 2009;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 07-09, 14 e 16 novembre 2022, con cui si è ritenuto di aggiornare la nota AIFA 83;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta

nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA del 26 novembre 2009, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale nota AIFA 83;

Determina:

Art. 1.

Aggiornamento nota 83

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della nota AIFA 83, annesso alla determina AIFA del 26 novembre 2009, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 286 del 9 dicembre 2009.

Art. 2.

Disposizioni finali

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

Roma, 19 gennaio 2023

Il direttore generale: MAGRINI

ALLEGATO

Nota AIFA 83.

Prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale dei farmaci per il trattamento topico della xerofthalmia (sindrome dell'occhio secco-DED) nella malattia di Sjögren.

Farmaci inclusi nella nota AIFA:	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:
Sostituti lacrimali a base di carbomer o carbopol (Siccafluid®) confezioni: gel oftalmico 30 monodosi 0,5 mg-2,5 mg/g	trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (sindrome secca su base autoimmune).
Ciclosporina A (Iker-vis®) confezioni: collirio 30 contenitori monodose 1 mg/ml	trattamento della cheratite grave in pazienti adulti, affetti da malattia di Sjögren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali.

Background.

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia cronica autoimmune ad eziologia sconosciuta la cui presentazione principale e più comunemente descritta è la secchezza delle mucose superficiali (sindrome secca). Poiché attualmente non sono disponibili terapie curative, la terapia della SS è solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza delle secrezioni esocrine.

In considerazione del decorso cronico della Sjögren, le Linee guida [1-3] raccomandano l'uso di terapie topiche che presentano effetti collaterali minimi o reversibili. Queste terapie dovrebbero essere iniziate immediatamente dopo la diagnosi della disfunzione ghiandolare.

I pazienti affetti da insufficienza delle secrezioni esocrine a livello oculare (xerofthalmia o sindrome dell'occhio secco-DED) presentano un'osmolarità lacrimale elevata che provoca alterazioni della superficie sia corneale che congiuntivale poiché il film lacrimale iperosmotico ha un effetto pro-infiammatorio. L'approccio terapeutico alla correzione



della secchezza oculare prevede l'utilizzo, in prima linea, di sostituti lacrimali in forma di collirio, gel o unguento, i cui componenti principali sono agenti lubrificanti a base polimerica o addensanti che hanno lo scopo di aggiungere volume ai condotti lacrimali, aumentare il tempo di permanenza delle lacrime artificiali sulla superficie oculare e ridurre l'attrito tra palpebra e bulbo oculare [4].

Gli studi a sostegno dell'utilizzo dei sostituti lacrimali nella sindrome dell'occhio secco hanno evidenziato miglioramenti degli esiti oculari soggettivi e oggettivi, ma nell'ampia varietà di sostituti lacrimali disponibili, nessuno dei prodotti studiati ha dimostrato una chiara superiorità rispetto alle alternative [6]; anche una revisione Cochrane sui farmaci per la sindrome dell'occhio secco (DED) ha dimostrato che pur nell'inconsistenza e variabilità degli studi disponibili, questi prodotti sono sicuri ed efficaci [7].

Per i pazienti che necessitano di più di quattro-sei somministrazioni giornaliere le linee guida raccomandano l'utilizzo di formulazioni prive di conservanti in quanto l'utilizzo di colliri con benzalconio cloruro o con acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) potrebbe risultare lesivo dell'epitelio oculare o citotossico; inoltre per il controllo notturno dei sintomi o nei pazienti che richiedono frequenti applicazioni è consigliata l'applicazione di formulazioni più dense/viscose, come gel o unguenti, che presentano un tempo di permanenza sulla superficie oculare più lungo rispetto alle soluzioni. Tuttavia, queste formulazioni possono provocare offuscamento della vista e devono essere accuratamente rimosse al mattino per evitare il rischio di blefariti.

Tra le numerose formulazioni disponibili, i preparati a base del polimero carbomer (o carbopol) hanno dimostrato una certa efficacia nel trattamento della xerofthalmia in una popolazione mista comprendente anche pazienti con DED da sindrome di Sjögren [8,9]. Il carbomer è una resina polimerica solubile in acqua che garantisce una permanenza più prolungata sulla superficie oculare; attualmente è presente sul mercato, in formulazione di gel oftalmico anche priva di conservanti ed è raccomandato dalle Linee guida della *British Society for Rheumatology* per la DED secondaria a sindrome di Sjögren di livello «mild» [1].

Nel caso in cui i sostituti lacrimali non siano sufficientemente efficaci nel trattamento della xerofthalmia, le Linee guida [1-3] raccomandano il trattamento locale con collirio a base di ciclosporina. La ciclosporina (nota anche come ciclosporina A) è un polipeptide ciclico con attività immunomodulatoria e proprietà immunosoppressive. Nei pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco, dopo somministrazione oculare, la ciclosporina viene passivamente assorbita dagli infiltrati di linfociti T presenti nella cornea e nella congiuntiva, inattivando la calcineurina fosfatasi. L'inattivazione della calcineurina fosfatasi indotta dalla ciclosporina blocca il rilascio di citochine pro-infiammatorie come IL-2 con conseguente effetto antinfiammatorio.

Negli studi registrativi, nella sottopopolazione di pazienti con DED grave affetti da sindrome di Sjögren [10-14], l'impatto del trattamento della ciclosporina sui segni infiammatori (punteggio *clinical frailty scale - CFS*) è stato migliore rispetto alla popolazione totale in studio, rappresentata da pazienti affetti da DED, con un tasso di risposta alla CFS dopo sei mesi del 53,8% rispetto al 29,4% del gruppo di controllo rappresentato dal veicolo del collirio. Questa differenza può essere considerata oltre che statisticamente significativa (*Odds Ratio*: 2,80 [da 1,12 a 7,01], $p=0,026$) anche clinicamente rilevante. Inoltre, l'effetto della ciclosporina è attribuibile sia alle risposte precoci (entro tre mesi) che a quelle tardive (che si verificano tra tre e sei mesi). L'efficacia è stata confermata dagli studi di estensione che hanno mostrato assenza di recidive a 24 mesi nella maggior parte dei pazienti trattati. Nel complesso, i dati clinici disponibili dimostrano un effetto clinicamente rilevante della ciclosporina nella xerofthalmia della malattia di Sjögren, in quanto consente di tenere sotto controllo il processo infiammatorio e di prevenire la progressione della malattia.

Bibliografia

1. Price E.J. et al., The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology* 2017; 56: e24-e48.
2. Ramos-Casals M., On behalf of the EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group, et al., EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79: 3-18.
3. Vivino F.B. et al., New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):531-51. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.010.

4. Foulks G. N. et al., Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease 2015; 13: 118-32. doi: 10.1016/j.jtos.2014.12.001.

5. Vivino F.B. et al., New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 ;42(3):531-51. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.010.

6. Pilar B. Z. et al., Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019 Oct 28;5(2): e001064. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064.

7. Pucker A.D. et al., Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009729. doi: 10.1002/14651858.CD009729.

8. Sullivan L.J. et al., Efficacy and Safety of 0.3% Carbomer Gel Compared to Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104: 1402-8.

9. Bron A.J. et al., Comparison of the efficacy and safety of two eye gels in the treatment of dry eyes Lacrinorm and Viscotears. *Royal College of Ophthalmologist* 1998; 12: 839-47.

10. EMA. Ikervis Ciclosporina. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ikervis>.

11. Leonardi, A. et al., Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 287-96.

12. Baudouin, C. et al., One-Year Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion in the Treatment of Severe Dry Eye Disease. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27: 678-85.

13. Labetoulle M. et al., Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease: A Nonrandomized, Open-label Extension of the SANSEKA Study. *Clin Ther.* 2018; 40: 1894-1906.

14. Pisella, P.J. et al., Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clin Ophthalmol.* 2018. 12: 289-299.

23A00575

DETERMINA 23 gennaio 2023.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rayvow», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 75/2023).

IL DIRIGENTE

DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;



Considerato che occorre assoggettare alla disciplina introdotta con l'istituzione della nota AIFA 99 i medicinali a base di «Formoterolo Fumarato» relativamente alle indicazioni terapeutiche indicate alla presente determina.

Determina:

Art. 1.

Condizioni integrative

Le condizioni negoziali relative ai medicinali a base di FORMOTEROLO FUMARATO, indicati nella sottostante tabella:

Medicinale	Titolare	A.I.C.	Confezione
Formoterolo EG	EG S.p.a.	036215022	«12 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide». flacone da 100 capsule ed un erogatore.
Formoterolo EG	EG S.p.a.	036215010	«12 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide». flacone da 60 capsule ed un erogatore
Foradil	Novartis Europharm LTD	027660051	«12 mcg polvere per inalazione, capsule rigide» 30 capsule + erogatore
Foradil	Novartis Europharm LTD	027660075	«12 mcg polvere per inalazione capsule rigide» 60 capsule + erogatore
Kurovent	Italchimici S.p.a.	036939078	«12 mcg polvere per inalazione, capsula rigida» 100 capsule in blister pvc/pvdc + 1 inalatore
Kurovent	Italchimici S.p.a.	036939066	«12 mcg polvere per inalazione, capsula rigida» 60 capsule in blister pvc/pvdc + 1 inalatore

sono integrate con quanto disposto dalla nota 99 limitatamente all'impiego come terapia di mantenimento nella Bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Art. 2.

Disposizioni finali

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

Roma, 20 gennaio 2023

Il direttore generale: MAGRINI

23A00583

DETERMINA 20 gennaio 2023.

Armonizzazione del regime di fornitura dei medicinali a base del principio attivo teriparatide. (Determina n. DG/34/2023).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;



Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA n. 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci» con la quale è stata istituita la Nota AIFA 79;

Vista la determina AIFA n. 506/2019 dell'11 marzo 2019, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 75 del 29 marzo 2019, con la quale la società Teva Italia S.r.l. ha ottenuto la riclassificazione del medicinale «Teriparatide Teva», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 044450017;

Vista la determina AIFA n. 1621/2019 del 25 ottobre 2019, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 269 del 16 novembre 2019, con la quale la società Teva Italia S.r.l. ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Teriparatide Teva», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 044450029 e 044450031;

Vista la determina AIFA n. 559/2022 del 3 agosto 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 203 del 31 agosto 2022, con la quale la società Eli Lilly Nederland B.V. ha ottenuto la rinegoziazione del medicinale «Forsteo», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 035926017;

Vista la determina AIFA n. 1/2004 del 3 novembre 2004, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 278 del 26 novembre 2004, con la quale la società Eli Lilly Nederland B.V. ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Forsteo», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 035926029;

Vista la determina AIFA n. 1694/2019 del 14 novembre 2019, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 276 del 25 novembre 2019, con la quale la società Stada Arzneimittel AG ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Movymia», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 045256031;

Vista la determina AIFA n. 510/2019 dell'11 marzo 2019, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 75 del 29 marzo 2019, con la quale la società Stada Arzneimittel AG ha ottenuto la riclassificazione del medicinale «Movymia», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 045256017;

Vista la determina AIFA n. 728/2017 del 14 aprile 2017, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 103 del 5 maggio 2017, con la quale la società Stada Arzneimittel AG ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Movymia», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 045256029;

Vista la determina AIFA n. 1011/2021 del 30 agosto 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 217 del 10 settembre 2021, con la quale la società Gedeon Richter PLC ha ottenuto la riclassificazione del medicinale «Terrosa», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 045257033 e 045257019;

Vista la determina AIFA n. 334/2020 del 27 marzo 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 96 del 10 aprile 2020, con la quale la società Gedeon Richter PLC ha ottenuto la riclassificazione del medicinale «Terrosa», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 045257021;

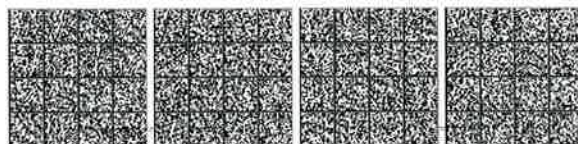
Vista la determina AIFA n. 241/2021 del 26 febbraio 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 58 del 9 marzo 2021, con la quale la società Theramex Ireland Limited ha ottenuto la riclassificazione del medicinale «Livogiva», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 048971016;

Vista la determina AIFA n. 115/2020 del 29 ottobre 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 280 del 10 novembre 2020, con la quale la società Theramex Ireland Limited ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Livogiva», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 048971028;

Vista la determina AIFA n. 305/2021 dell'11 marzo 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 76 del 29 marzo 2021, con la quale la società Italfarmaco S.p.a. ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Oseffyl», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 048019018 e 048019020;

Vista la determina AIFA n. 811/2021 del 7 luglio 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 173 del 21 luglio 2021, con la quale la società Neopharmed Gentili S.p.a. ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Patride», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 048990016 e 048990028;

Vista la determina AIFA n. 549/2022 del 3 agosto 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 199 del 26 agosto 2022, con la quale la società Accord Healthcare, S.L.U. ha ottenuto la riclassificazione del medicinale «Sondelbay», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 050007018;



Vista la determina AIFA n. 75/2022 del 27 maggio 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 132 dell'8 giugno 2022, con la quale la società Accord Healthcare, S.L.U. ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Sondelbay», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 050007020;

Vista la determina AIFA n. 806/2022 del 7 novembre 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 270 del 18 novembre 2022, con la quale la società Viatris Limited ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Teriparatide Viatris», relativamente alle confezioni aventi codice A.I.C. n. 049856014;

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica espresso nella sua seduta 5-6 e 15 dicembre 2022 con il quale ha ritenuto opportuno modificare il regime di fornitura dei medicinali a base di teriparatide;

Considerata la ricognizione effettuata da AIFA relativamente ai suddetti medicinali;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

Armonizzazione del regime di fornitura dei medicinali a base di teriparatide

Il regime di fornitura dei seguenti medicinali autorizzati a base del principio attivo teriparatide, indicati nella sottostante tabella:

SPECIALITÀ MEDICINALE	TITOLARE A.I.C.	N. A.I.C.	CONFEZIONE	CLASSE DI RIMBORSABILITÀ
TERIPARATIDE TEVA	TEVA ITALIA S.R.L.	044450017	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 1 penna preimpressa	A
TERIPARATIDE TEVA	TEVA ITALIA S.R.L.	044450029	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 3 penne preimprese	C(nn)
TERIPARATIDE TEVA	TEVA ITALIA S.R.L.	044450031	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 3x1 penna preimpressa	C(nn)
FORSTEO	ELI LILLY NEDERLAND B.V.	035926017	"20 mcg/80 mcl soluzione iniettabile in penna preimpressa 2,4 ml" 1 penna uso sottocutaneo	A
FORSTEO	ELI LILLY NEDERLAND B.V.	035926029	"20 mcg/80 mcl soluzione iniettabile in penna preimpressa 2,4 ml" 3 penne uso sottocutaneo	C(nn)
MOVYMA	STADA ARZNEIMITTEL AG	045256031	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 2,4 ml" 1 cartuccia + 1 penna	A
MOVYMA	STADA ARZNEIMITTEL AG	045256017	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione per iniezione: uso sottocutaneo- cartuccia (vetro) 2,4 ml" 1 cartuccia	A
MOVYMA	STADA ARZNEIMITTEL AG	045256029	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione per iniezione: uso sottocutaneo- cartuccia (vetro)- 2,4 ml" 3 cartucce	C(nn)
TERROSA	GIDEON RICHTER PLC	045257033	"20 mcg/80 mcg- soluzione per iniezione: uso sottocutaneo: cartuccia (vetro) 2,4 ml" 1 cartuccia e 1 penna	A
TERROSA	GIDEON RICHTER PLC	045257019	"20 microgrammi/80 microlitri- soluzione per iniezione: uso sottocutaneo- cartuccia (vetro)- 2,4 ml" 1 cartuccia	A
TERROSA	GIDEON RICHTER PLC	045257021	"20 microgrammi/80 microlitri- soluzione per iniezione: uso sottocutaneo- cartuccia (vetro)- 2,4 ml" 3 cartucce	C

LIVOGIVA	THERAMEX IRELAND LIMITED	048971016	"20 mcg / 80 mcl- soluzione iniettabile- uso sottocutaneo: penna preimpressa 2,7 ml" 1 penna preimpressa	A
LIVOGIVA	THERAMEX IRELAND LIMITED	048971028	"20 mcg / 80 mcl- soluzione iniettabile- uso sottocutaneo: penna preimpressa 2,7 ml" 3 penne preimprese	C(nn)
OSEFFYL	ITALFARMACO S.P.A.	048019018	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 1 cartuccia in vetro da 28 dosi (2,4 ml soluzione) in penna preimpressa	A
OSEFFYL	ITALFARMACO S.P.A.	048019020	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 3 cartucce in vetro da 28 dosi (2,4 ml soluzione) in penna preimpressa	C
PATRIDE	NEOPHARMED GENTILI S.P.A.	048990016	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 1 cartuccia in vetro da 28 dosi (2,4 ml soluzione) in penna preimpressa	A
PATRIDE	NEOPHARMED GENTILI S.P.A.	048990028	"20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 3 cartucce in vetro da 28 dosi (2,4 ml soluzione) in penna preimpressa	C
SONDELBAY	ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.	050007018	"20 g / 80 l- Soluzione iniettabile- Uso sottocutaneo- Cartuccia (vetro) in penna preimpressa 2,4 ml" 1 penna preimpressa	A
SONDELBAY	ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.	050007020	"20 g / 80 l- Soluzione iniettabile- Uso sottocutaneo- Cartuccia (vetro) in penna preimpressa 2,4 ml" 3 penne preimprese	C(nn)
TERIPARATIDE VIATRIS	VIATRIS LIMITED	049856014	"20 microgrammi/ 80 microlitri soluzione iniettabile in penna preimpressa" 1 penna da 600 microgrammi/2,4 ml di soluzione	A

è armonizzato e definito nei termini seguenti: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo (RRL).

Tale regime di fornitura sostituisce quello difformemente indicato nei provvedimenti relativi ai medicinali sopra elencati, sinora pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

I medicinali in classe A sopra citati, rimborsati a carico del Servizio sanitario nazionale, sono assoggettati alla disciplina introdotta con l'istituzione della Nota AIFA 79 e successivi aggiornamenti.

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

Per le confezioni dei medicinali rimborsate a carico del Servizio sanitario nazionale: prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico, come da allegato alla presente determina, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, della durata di sei mesi rinnovabile per ulteriori periodi di sei mesi per non più di tre volte (per un totale complessivo di ventiquattro mesi).

Art. 3.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Roma, 20 gennaio 2023

Il direttore generale: MAGRINI





Piano Terapeutico per la prescrizione di TERIPARATIDE

Da compilarsi ai fini della rimborsabilità da parte dei Centri Ospedalieri o specialisti - internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, fisiatra - autorizzati al rilascio del PT per i farmaci della nota AIFA 79 e da consegnare al paziente in formato cartaceo.

Azienda Sanitaria: _____	
Unità Operativa: _____	
Nome e cognome del medico prescrittore: _____	
Recapito telefonico: _____	
Paziente (nome, cognome): _____	
Data di nascita: ____/____/____	Sesso: M ☐ F ☐
Codice Fiscale: _____	
Indirizzo: _____	
Recapiti telefonici: _____	
ASL di Residenza: _____	
Medico di Medicina Generale: _____	
Durata (anni) di malattia (solo alla 1° prescrizione): _____	

Indicazione rimborsata: prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore, con almeno una delle seguenti condizioni:

- ☐ soggetti, anche se mai trattati precedentemente con farmaci della nota 79, che presentano 3 o più fratture vertebrali o di femore;
- ☐ soggetti, anche se mai trattati precedentemente con farmaci della nota 79, che presentano una o più fratture vertebrali o di femore e un T-score colonna o femore ≤ -4 ;
- ☐ soggetti in trattamento da più di 12 mesi con dosi ≥ 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che presentano una o più fratture vertebrali o di femore;
- ☐ soggetti che presentano una nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento con uno degli altri farmaci della Nota 79 da almeno 1 anno.





- ☐ Prima prescrizione (primi 6 mesi di trattamento)
- ☐ Prosecuzione del trattamento (successivi 6 mesi per un totale di 12 mesi)
- ☐ Prosecuzione del trattamento (successivi 6 mesi per un totale di 18 mesi)
- ☐ Prosecuzione del trattamento (successivi 6 mesi per un totale di 24 mesi)

Specialità	Posologia
	☐ 20 microgrammi /die per via sottocutanea

Validità del Piano terapeutico: _____ mesi

La validità massima del Piano Terapeutico è di 6 mesi, prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi).

Il trattamento non deve essere ripetuto nell'arco di vita del paziente.

La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Data valutazione: ____/____/____

Data scadenza PT: ____/____/____

Timbro e firma del medico prescrittore

23A00584



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

Art. 12.

Dichiarazione d'urgenza ed efficacia

1. In considerazione della necessità di procedere tempestivamente all'avvio degli interventi individuati come urgenti e di particolare criticità, la presente ordinanza è dichiarata provvisoriamente efficace ai sensi dell'art. 33, comma 1, quarto periodo, del decreto-legge n. 189 del 2016. La stessa entra in vigore dal giorno successivo alla sua pubblicazione sul sito del Commissario straordinario del Governo ai fini della ricostruzione nei territori dei comuni delle Regioni di Abruzzo, Lazio, Marche ed Umbria interessati dall'evento sismico a far data dal 24 agosto 2016 (www.sisma2016.gov.it).

2. La presente ordinanza è trasmessa alla Corte dei conti per il controllo preventivo di legittimità, è comunicata al Presidente del Consiglio dei ministri ed è pubblicata, ai sensi dell'art. 12 del decreto legislativo 14 marzo 2013, n. 33, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana

e sul sito istituzionale del Commissario straordinario del Governo ai fini della ricostruzione nei territori dei comuni delle Regioni di Abruzzo, Lazio, Marche ed Umbria interessati dall'evento sismico a far data dal 24 agosto 2016.

Roma, 23 dicembre 2022

Il Commissario straordinario: LEGNINI

Registrato alla Corte dei conti il 16 gennaio 2023

Ufficio di controllo sugli atti della Presidenza del Consiglio, del Ministero della giustizia e del Ministero degli affari esteri, n. 183

AVVERTENZA:

Gli allegati alla presente ordinanza sono consultabili sul sito istituzionale del Commissario straordinario ricostruzione sisma 2016 al seguente indirizzo: <https://sisma2016.gov.it/ordinanze-speciali/>

23A00371

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 13 gennaio 2023.

Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Lautuda». (Determina n. 9/2023).

IL DIRIGENTE

DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visti il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al dott. Trotta Francesco l'incarico di dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la determina del direttore generale n. 1568 del 21 dicembre 2021 con cui è stata conferita al dott. Trotta Francesco la delega, ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera e), del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, per la firma delle determinazioni di classificazione e prezzo dei medicinali;

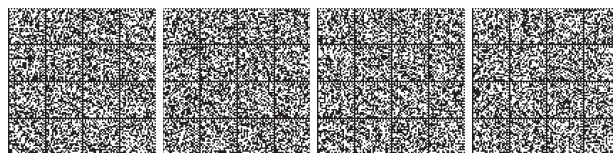
Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping»;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;



Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3;

Visto il decreto del Ministero della salute del 2 agosto 2019 recante «Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 185 del 24 luglio 2020;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la determina AIFA del 3 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326 (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determina AIFA del 27 settembre 2006, recante «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 227 del 29 settembre 2006;

Vista la domanda presentata in data 23 novembre 2020, con la quale la società Aziende chimiche riunite Angelini Francesco Acraf Spa ha chiesto l'estensione delle indicazioni terapeutiche in regime di rimborso del medicinale «Latuda» (lurasidone cloridrato);

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica rilasciato nella seduta del 4-6 ottobre 2021;

Visto il parere del Comitato prezzi e rimborso reso nella seduta del 10-12 e 17 ottobre 2022;

Vista la delibera n. 49 del 14 dicembre 2022 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione dei medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

La nuova indicazione terapeutica del medicinale LATUDA (lurasidone cloridrato):

«“Latuda” è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 13 anni di età.»

è rimborsata come segue.

Confezione: «74 mg - compressa rivestita con film - uso orale - *blister* ALU/ALU» 28x1 compresse (dose unitaria) - A.I.C. n. 043335153 /E (in base 10).

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 48,72.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 80,41.

Confezione: «18,5 mg - compressa rivestita con film - uso orale - *blister* ALU/ALU» 1x28 compresse (dose unitaria) - A.I.C. n. 043335025 /E (in base 10).

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 48,72.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 80,41.

Confezione: «37 mg - compressa rivestita con film - uso orale - *blister* ALU/ALU» 28x1 compresse (dose unitaria) - A.I.C. n. 043335090 /E (in base 10).

Classe di rimborsabilità: A.

Prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 48,72.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 80,41.

Sconto obbligatorio sul prezzo *ex factory*, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.

La società, fatte salve le disposizioni in materia di smaltimento scorte, nel rispetto dell'art. 13 del decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, nella legge 25 giugno 2019, n. 60, si impegna a mantenere una fornitura costante adeguata al fabbisogno del Servizio sanitario nazionale.

Validità del contratto: ventiquattro mesi.

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico, come da allegato alla presente determina, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, nonché a quanto previsto dall'allegato 2 e successive modifiche alla determina AIFA del 29 ottobre 2004 (PHT-Prontuario della distribuzione diretta), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 259 del 4 novembre 2004, Supplemento ordinario n. 162.

Art. 3.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale LATUDA (lurasidone cloridrato) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

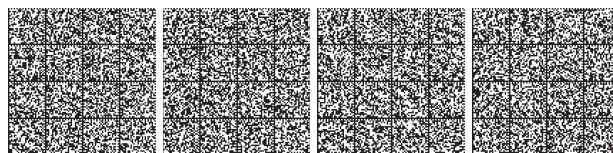
Art. 4.

Disposizioni finali

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

Roma, 13 gennaio 2023

Il dirigente: TROTTA



ALLEGATO

**PIANO TERAPEUTICO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DI LURASIDONE (LATUDA)
NEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA NEGLI ADOLESCENTI DAI 13 ANNI DI ETÀ'**

Da compilarsi ai fini della rimborsabilità SSN a cura di centri identificati dalle regioni o di specialisti in psichiatria e neuropsichiatria infantile.

Centro prescrittore _____	
Medico prescrittore (cognome, nome) _____	
Tel. _____	e-mail _____

Paziente (cognome, nome) _____	
Data di nascita _____	sex M ☐ F ☐ _____ peso (Kg) _____
Codice fiscale _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Tel. _____
ASL di residenza _____	Regione _____ Prov. _____
Medico di Medicina Generale/Pediatra di Libera Scelta _____	
recapito Tel. _____	

Indicazione autorizzata: trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 13 anni di età.

Indicazione rimborsata SSN, ma non soggetta a piano terapeutico: trattamento della schizofrenia negli adulti a partire dai 18 anni di età.

Indicazione rimborsata SSN e soggetta a piano terapeutico: trattamento della schizofrenia negli adolescenti a partire dai 13 anni di età che non abbiano risposto adeguatamente alla terapia non farmacologica.

Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità

Il/la Paziente deve soddisfare tutte le condizioni sottostanti:	
1.	Ha ricevuto una diagnosi di schizofrenia
2.	Ha un'età uguale o superiore a 13 anni ed inferiore a 18 aa
3.	Ha fallito un precedente trattamento non farmacologico
Periodo del trattamento non farmacologico: da: ____/____/____ a: ____/____/____	
Indicare il motivo dell'interruzione: _____	
La prescrizione di <i>lurasidone</i> deve essere effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).	

Prescrizione

Posologia e modalità di somministrazione (4.2 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)



Posologia***Popolazione pediatrica***

La dose iniziale raccomandata è di 37 mg di lurasidone una volta al giorno. Non è necessario alcun aumento graduale della dose iniziale. È efficace in un intervallo di dose compreso tra 37 e 74 mg una volta al giorno. Gli aumenti della dose devono basarsi sul giudizio del medico e sulla risposta clinica osservata. La dose giornaliera massima non deve superare i 74 mg.

Aggiustamento della dose dovuta alle interazioni

Quando usato in associazione a inibitori moderati di CYP3A4, si raccomanda una dose iniziale di 18,5 mg e la dose massima di lurasidone non deve superare i 74 mg una volta al giorno. Potrebbe essere necessario aggiustare la dose di lurasidone quando usato in associazione a induttori lievi e moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Per inibitori e induttori forti del CYP3A4, vedere il paragrafo 4.3.

Passaggio da un medicinale antipsicotico a un altro

In considerazione dei diversi profili farmacodinamici e farmacocinetici dei medicinali antipsicotici, è richiesta la supervisione di un medico quando si ritiene clinicamente appropriato passare a un altro antipsicotico.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Latuda sono per uso orale e devono essere prese una volta al giorno durante un pasto. Se assunte senza cibo, si prevede che l'esposizione a lurasidone risulti significativamente inferiore rispetto all'assunzione con cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse di Latuda devono essere ingerite intere per mascherarne il sapore amaro. Le compresse di Latuda devono essere assunte ogni giorno alla stessa ora per agevolare l'aderenza alla terapia.

☐ Prima prescrizione	Prosecuzione terapia:	
	con modifiche ☐	senza modifiche ☐
Farmaco	Posologia	Durata
Lurasidone 18,5 mg cpr rivestite con film		
Lurasidone 37 mg cpr rivestite con film		
Lurasidone 74 mg cpr rivestite con film		

La validità del Piano terapeutico è al massimo di 6 mesi.

Data _____

Timbro e firma del medico prescrittore

