

Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 255 del 2-11-2005

DETERMINAZIONE 27 ottobre 2005

Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004, recante: «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)».

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministero della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze, n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2004, di nomina del dott. Nello Martini, in qualità di direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, registrato in data 17 giugno 2004

al n. 1154 del registro visti semplici dell'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute;

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

Visti i recenti provvedimenti di autorizzazione all'immissione in commercio di nuove specialità medicinali, con indicazioni terapeutiche identiche a quelle di alcune specialità medicinali sottoposte alle note AIFA, di cui alla determinazione succitata;

Visto l'estratto della determinazione n. 107 del 5 agosto 2005, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 193 del 20 agosto 2005 concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano «Vytorin» (associazione di ezetimibe e simvastatina);

Vista la determinazione/C n. 55/2005 del 5 agosto 2005, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 195 del 23 agosto 2005 concernente il regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Osseor» (ranelato di stronzio), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea;

Vista la determinazione/C n. 56/2005 del 5 agosto 2005, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 195 del 23 agosto 2005 concernente il regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Protelos» (ranelato di stronzio), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea; Ritenuto, pertanto, di dover rettificare le note 13 e 79, in quanto integrate dai nuovi principi attivi: associazione di ezetimibe e simvastatina e ranelato di stronzio, come dall'estratto e dalle determinazioni di cui ai punti precedenti;

Tenuto conto del parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS), di cui all'art. 19 del decreto del Ministero della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze succitato, nella seduta del 12 luglio 2005 a seguito di riesame delle note AIFA 2004;

Determina:

Art. 1.

1. L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo delle note 13 e 79, di cui all'allegato 3 della determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004», fatti salvi i rispettivi elenchi di medicinali afferenti.

Art. 2.

La presente determinazione è pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, 27 ottobre 2005

Il direttore generale: Martini

NOTA 79

Bifosfonati: ac. alendronico, ac. risedronico
raloxifene

ranelato di stronzio

La prescrizione a carico del SSN per il trattamento delle lesioni osteoporotiche è limitata alle seguenti condizioni:

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali [riduzione di 4mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti:

ac. alendronico, ac. risedronico, raloxifene

nelle donne che non tollerano il trattamento con bifosfonati o in cui il trattamento con bifosfonati è controindicato:

ranelato di stronzio

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali [riduzione di 4mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico.

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali [riduzione di 4mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico

- profilassi primaria di fratture osteoporotiche in donne in menopausa o uomini di età >50 aa in trattamento da almeno 3 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi: ac. alendronico, ac. risedronico.

In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D. Va, inoltre, sottolineata la necessità di effettuare un adeguato esercizio fisico e di modificare le condizioni ambientali ed individuali favorevoli ai traumi per la prevenzione delle fratture. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti e tre i principi attivi non sono privi di effetti collaterali anche gravi, dei quali bisogna tener conto nella valutazione complessiva della terapia.

La prescrizione dei bifosfonati e raloxifene non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa.

Per ognuno dei tre farmaci è documentata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture post-menopausali (1-8). L'entità di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (Number Needed to Treat, NNT) è compresa fra 10 e 20; l'effetto è più modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore. L'utilità di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi ma senza fratture pregresse è fortemente limitata dalla minore frequenza di fratture (NNT<100) e dalle riserve sull'accuratezza della densitometria minerale ossea come singolo indicatore del rischio di fratture (9, 11). Va ricordato inoltre che per la prevenzione delle fratture, e particolarmente quelle del femore, sono necessari anche provvedimenti non farmacologici, come l'esercizio fisico, un ambiente che minimizzi il rischio di traumi, ecc. (12, 13) ed un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D.

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini.

L'efficacia è stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato (14), al quale pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del trial (241) 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.

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per più di 3 mesi con più di 5 mg/die di prednisone.

Effetti favorevoli dei bifosfonati 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 un trial randomizzato per il risedronato (15), e più recentemente per l'alendronato (16), mentre un trial con etidronato (17) aveva ottenuto una riduzione di fratture statisticamente non significativa. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi che induce il rischio di osteoporosi clinicamente significativa e di fratture osteoporotiche è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti per 6 o più mesi. E' importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti nelle donne post-menopausa.

Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bifosfonati, il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. Esso associa agli effetti sull'osso quello di ridurre fattori aterogeni come il colesterolo e le lipoproteine LDL (4-6); non è ancora noto se quest'effetto su indicatori biochimici si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, altri).

I tre farmaci della nota non sono privi di effetti indesiderati: l'alendronato può causare o accentuare esofagite (18, 19) particolarmente in donne con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti dopo). Secondo i dati riportati in alcuni piccoli trial pubblicati in abstract e un trial comparativo su 515 donne (20), il risedronato risulterebbe meglio tollerato. E' tuttavia necessario tener presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai trial, ma dalla più estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d'azione: effetti minori sono le vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico. L'effetto indesiderato più serio, peraltro comune agli estrogeni, è rappresentato dall'incidenza di tromboembolia venosa, che era dell'1% nelle donne trattate, e dello 0,3% nelle donne che ricevevano un placebo (4,5).

Bibliografia

1. Black DM et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41
2. Eastell R. Drug therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-46
3. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282:1344-52
4. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*; 1999; 282:637-45
5. McClung M. Therapy for fracture prevention. *JAMA* 1999; 282:687-9
6. Khovidhunkit W et al. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999; 130:431-9
7. McClung M et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40
8. Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000; 11:83-91
9. Willkin T. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999; 318:862-5
10. De Laer CE et al. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997; 315:221-5
11. Marshall D et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-9
12. Tinetti ME et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:821-7
13. Keen RW. Effects of lifestyle interventions on bone health. *Lancet* 1999; 354: 1923-4
14. Orwoll E et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-10
15. Wallach S et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000; 67: 277-85
16. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44:202-11
17. Adachi JD et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N engl J Med* 1997; 337: 382-7
18. De Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335:1016-21
19. Mackay FJ et al. for the Drug Safety Research Unit, Southampton. United Kingdom experience with alendronate and esophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998; 48:1161-2
20. Lanza FL et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119.