

Impatto della Nota 96 dell'Agenzia Italiana del Farmaco sull'uso della vitamina D in Italia

VITAMIN D

UpDates

2022;5(1):8-10

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2022-2>

Luca Degli Esposti¹, Margherita Andretta²

¹ CliCon S.r.l. Società Benefit, Bologna; ² UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza

La vitamina D (VitD) svolge un ruolo fondamentale nel mantenere i livelli sierici di calcio all'interno del range fisiologico necessario per la salute muscolo-scheletrica e per il metabolismo osseo.¹

La VitD garantisce una corretta mineralizzazione dell'osso e un suo deficit rappresenta un fattore di rischio per la fragilità scheletrica negli anziani e per le fratture osteoporotiche^{2,3}. Inoltre, studi scientifici hanno mostrato come l'integrazione di VitD prevenga la perdita ossea sistemica a seguito di una frattura e riduca il rischio di fratture multiple^{4,5}.

Le linee guida nazionali e internazionali sulla gestione dell'osteoporosi raccomandano un adeguato apporto di calcio e VitD in aggiunta alle terapie anti-osteoporotiche^{6,7}.

La Nota AIFA 79, nel definire la rimborsabilità dei farmaci per la prevenzione primaria e secondaria del rischio di fratture osteoporotiche, riporta che, prima di avviare la terapia con tali farmaci, è raccomandato un adeguato apporto di calcio e VitD, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D₃ (e non ai suoi metaboliti idrossilati)⁸.

Negli ultimi anni si è verificato in Italia un progressivo aumento del consumo di VitD, con conseguente incremento della spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)^{9,10}.

La crescita nei consumi di VitD ha fatto ipotizzare una possibile inappropriata d'uso e conseguentemente, a fine ottobre 2019, l'AIFA ha pubblicato la Nota 96 che individua i criteri di rimborsabilità della supplementazione di VitD per la prevenzione e il trattamento degli stati carenziali nell'adulto¹¹.

Nei primi 15 mesi di applicazione della Nota si è registrata una diminuzione di quasi il 30% dei consumi e della spesa di VitD rispetto ai periodi precedenti,¹² ma non è ancora chiarito se vi sia stato anche un miglioramento nell'appropriatezza d'uso.

Di recente, CliCon S.r.l. Società Benefit in

collaborazione con l'Azienda ULSS 8 Berica ha condotto un'analisi per verificare se la riduzione del consumo di VitD riscontrata dopo l'entrata in vigore della Nota 96 fosse accompagnata da una maggior appropriatezza nell'uso di tali supplementazioni. I risultati sono stati presentati all'ultima edizione del Congresso Europeo ISPOR 2021.¹³ L'analisi è stata elaborata utilizzando i flussi amministrativi dell'Azienda Sanitaria Locale. Sono stati inclusi tutti i pazienti adulti con almeno una prescrizione dei farmaci in Nota 96 (colecalfiferolo, colecalciferolo/sali di calcio, calcifediolo) o in Nota 79 (bifosfonati, teriparatide, ranelato di stronzio, raloxifene, denosumab, bazedoxifene) nei 12 mesi precedenti (dall'1/10/2018 al 30/09/2019) e successivi (dall'1/10/2019 al 30/09/2020) l'entrata in vigore della Nota 96. Il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, misurato come riduzione dello scostamento tra pratica clinica e raccomandazioni terapeutiche, è stato valutato attraverso gli indicatori riportati di seguito:

- **indicatore 1:** quota di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano VitD (VitD in Nota 79, uso appropriato);
- **indicatore 2:** quota di pazienti in trattamento con VitD senza ipovitaminosi accertata negli ultimi 12 mesi (VitD fuori Nota 96, uso non appropriato).

Nei 12 mesi pre- e post- Nota 96, dal calcolo dell'indicatore 1, che misura l'aderenza ai criteri di rimborsabilità della Nota 79, è risultata una riduzione nella quota dei pazienti che associano la VitD ai farmaci per l'osteoporosi, che passano dal 70,2 al 60,4% del totale dei trattati con farmaci per l'osteoporosi, come mostrato in Figura 1.

Al contrario, non sono state riscontrate differenze apprezzabili nel calcolo dell'indicatore 2, che misura lo scostamento dai criteri

Corrispondenza

Luca Degli Esposti

luca.degliestposti@clicon.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Degli Esposti L, Andretta M. Impatto della Nota 96 dell'Agenzia Italiana del Farmaco sull'uso della vitamina D in Italia. *Vitamin D – Updates* 2022;5(1):8-10. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2022-2>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

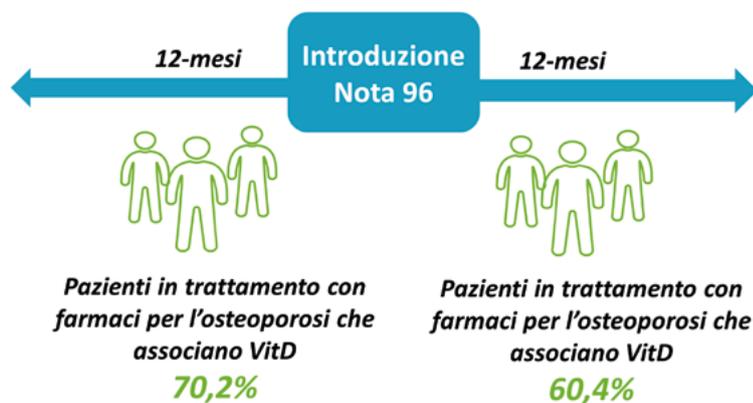


FIGURA 1.

Quota di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano VitD nei 12 mesi precedenti e successivi l'introduzione della Nota 96.

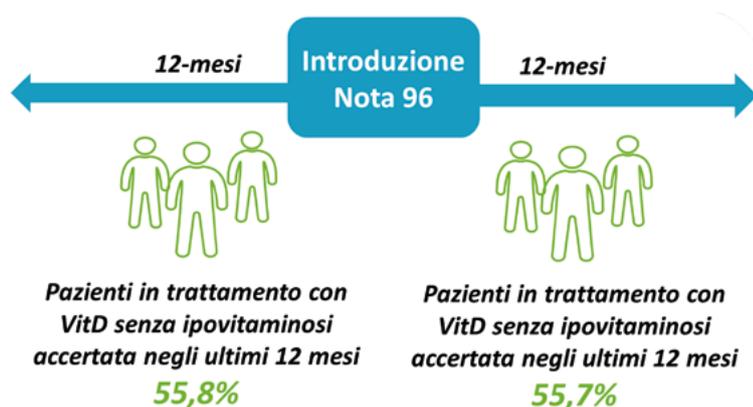


FIGURA 2.

Quota di pazienti nei 12 mesi precedenti e successivi l'introduzione della Nota 96 in trattamento con VitD senza ipovitaminosi accertata negli ultimi 12 mesi [esclusi i pazienti in Nota 79 per cui non è prevista la determinazione dei livelli di 25(OH)D].

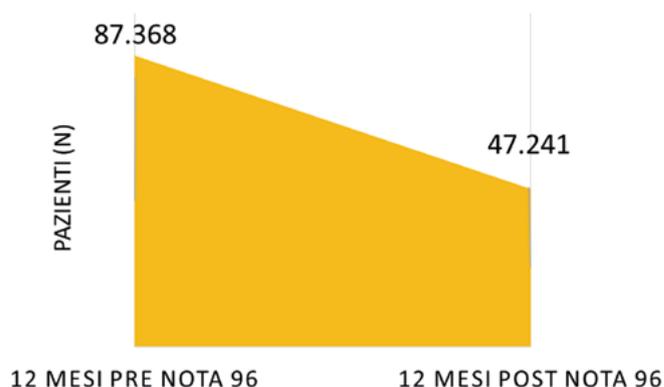


FIGURA 3.

Numero complessivo di pazienti trattati con VitD nei 12 mesi precedenti e successivi l'introduzione della Nota 96.

di rimborsabilità della Nota 96: la quota dei pazienti in trattamento con VitD senza ipovitaminosi accertata negli ultimi 12 mesi, esclusi i pazienti in Nota 79 per cui non

è prevista la determinazione dei livelli di 25(OH)D, è rimasta invariata (55,8% vs 55,7%), evidenziando come, al netto dei pazienti osteoporotici, oltre la metà dei trat-

tati con VitD non abbiano le indicazioni per la rimborsabilità dei farmaci (Fig. 2). Si è invece notevolmente ridotto il numero complessivo di trattati con VitD che, come si può notare dalla Figura 3, passa da 87.368 a 47.041 soggetti, con conseguente riduzione della spesa (-1,1 milioni €: -44,8%).

Nel complesso, i risultati dell'analisi hanno confermato una riduzione nell'utilizzo di VitD a carico del SSN, determinata da un minor numero di pazienti che ricevono tali supplementi in regime di rimborsabilità. Tuttavia, tale decremento non è coinciso con un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva che, anzi, si è ridotta, soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo in associazione con i farmaci per l'osteoporosi. Se infatti la quota di pazienti in trattamento con VitD senza determinazione della 25(OH)D è rimasta ugualmente alta nei 2 periodi, si è ridotta di 10 punti in percentuale la quota dei pazienti che associano la VitD ai farmaci per l'osteoporosi, suggerendo la necessità di implementare azioni di monitoraggio della pratica clinica al fine di individuare azioni tempestive volte all'ottimizzazione dell'appropriatezza prescrittiva.

È ampiamente noto in letteratura come una non adeguata integrazione di VitD in associazione ai trattamenti antiosteoporotici possa ridurre l'effetto di tali terapie e portare ad un aumento di esiti negativi^{14,15}. Alcuni studi pubblicati hanno osservato in contesti italiani un maggiore aumento della densità ossea e una sensibile diminuzione del rischio di frattura nelle donne in post-menopausa trattate con farmaci per l'osteoporosi in combinazione con integratori di VitD rispetto alle pazienti che assumevano solo terapie antiosteoporotiche¹⁴. Inoltre, un precedente studio osservazionale retrospettivo condotto in una coorte di pazienti osteoporotici con una precedente frattura da fragilità basato su database amministrativi di un campione di ASL, ha mostrato un tasso di incidenza di ri-frattura inferiore tra i pazienti con supplementazione di calcio/VitD rispetto a chi o riceveva solo farmaci per l'osteoporosi o non presentava alcun trattamento per la patologia¹⁶. Inoltre, i pazienti con supplemento di calcio/VitD in aggiunta al farmaco per l'osteoporosi presentavano un rischio ridotto del 64% di sviluppare una frattura successiva e un rischio di morte due volte inferiore rispetto al gruppo che riceveva solo il farmaco per l'osteoporosi¹⁶. Coerentemente con gli esiti clinici, anche i costi assistenziali dei

pazienti osteoporotici in supplementazione di calcio/VitD sono risultati inferiori.¹⁷ D'altro canto, l'apporto supplementare di VitD in situazioni diverse dalla prevenzione delle fratture osteoporotiche è uno dei temi più dibattuti in campo medico, fonte di controversie e di convinzioni tra loro anche fortemente antitetiche.

Diversi studi osservazionali hanno riportato in varie situazioni patologiche (cardiopatie, neoplasie, malattie degenerative, metaboliche respiratorie ecc.) peggiori condizioni di salute in popolazioni con bassi livelli di vitamina D¹⁸.

I risultati di trial clinici randomizzati di elevata numerosità non hanno tuttavia confermato tali ipotesi e hanno delineato, soprattutto in oncologia e cardiologia, aree di documentata inefficacia della supplementazione con VitD. Il valore di 25(OH)D pari a 20 ng/ml (50 nmol/l) è ritenuto dalla letteratura scientifica il limite oltre il quale viene garantito un adeguato assorbimento intestinale di calcio e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità della popolazione; per tale motivo esso rappresenta il livello sotto il quale iniziare una supplementazione.

In definitiva, come riassunto nelle 2 Note AIFA, la letteratura sottolinea l'importanza di garantire un'adeguata integrazione di VitD nella prevenzione delle fratture da fragilità osteoporotica, per diminuire l'incidenza di tali eventi e per limitare il pesante carico economico associato, e di supplementare con VitD in presenza di valori di 25(OH)D > 20 ng/ml nei pazienti osteoporotici.

Su queste basi, l'analisi condotta evidenzia chiaramente la necessità di ottimizzare l'appropriatezza d'uso della VitD sia sui pazienti osteoporotici in Nota 79, sui quali la VitD dovrebbe essere maggiormente prescritta, sia nei presunti stati carenziali, in cui oltre il 50% dei pazienti riceve la supplementazione senza aver avuto un dosaggio della 25(OH)D, come invece previsto dalla Nota 96.

L'implementazione e il monitoraggio periodico di indicatori di appropriatezza, progettati per identificare impieghi dove non c'è indicazione all'uso (vitD fuori Nota 96) e aree in cui esiste raccomandazione ma non c'è prescrizione (vitD in Nota 79), offre l'opportunità di organizzare e sviluppare all'interno delle singole realtà locali processi di gover-

no clinico e di monitoraggio interno, per il miglioramento dell'assistenza al paziente, in forma di audit clinico. Il coinvolgimento dei medici di medicina generale consentirebbe infine di individuare i pazienti fuori target sui quali effettuare l'audit, concorrendo a ridurre l'inappropriatezza prescrittiva, con conseguente miglioramento dello stato di salute del paziente e minimizzazione del consumo di risorse sanitarie.

Bibliografia

- 1 De Martinis M, Allegra A, Sirufo MM, et al. Vitamin D deficiency, osteoporosis and effect on autoimmune diseases and hematopoiesis: a review. *Int J Mol Sci* 2021;22:8855. <https://doi.org/10.3390/ijms22168855>.
- 2 Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:315-325. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x>
- 3 Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
- 4 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212033272305>
- 5 Wang N, Chen Y, Ji J, et al. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2020;15:81. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01603-y>
- 6 Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1595-1622. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221>
- 7 Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2019;14:85-102. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>
- 8 Nota 79. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale - n. 75.

30 Marzo 2017. Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/30/17A02253/sg>

- 9 Bove M, Colia AL, Dimonte S, et al. Increase in Vitamin D prescriptions in a Southern Italy region over 2011-2015 period. *Pharm Adv* 2021;3:467. <https://doi.org/10.36118/pharmadvances.2021.02>
- 10 Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients* 2018;10:546. <https://doi.org/10.3390/nu10050546>
- 11 Nota 96. Disponibile su: <https://aifa.gov.it/nota-96>
- 12 Monitoraggio delle Note AIFA. Disponibile su: <https://aifa.gov.it/monitoraggio-note-aifa>
- 13 Degli Esposti L, Ghigi A, Nappi C, et al. POSA239 impact of AIFA Note 96 on vitamin D analogs' prescriptive appropriateness. *Value in Health* 2022;25:S155. DOI:10.1016/j.jval.2021.11.754
- 14 Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-244. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0650-y>
- 15 Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1565-1570. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060715>
- 16 Degli Esposti L, Saragoni S, Sella S, et al. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine* 2019;64:367-377. DOI:10.1007/s12020-018-1824-9
- 17 Degli Esposti L, Saragoni S, et al. Economic burden of osteoporotic patients with fracture: effect of treatment with or without calcium/vitamin D supplements. *NDS* 2020;12:21-30. <https://doi.org/10.2147/NDS.S234911>
- 18 Meehan M, Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol* 2014;2:60-71. <https://doi.org/10.12974/2309-6128.2014.02.02.1>