

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 1

GENNAIO-MARZO 2026



OSTEOPOROSI

Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

WWW.AULSS9.VENETO.IT

WWW.AULSS6.VENETO.IT

InfoFarma è membro di:



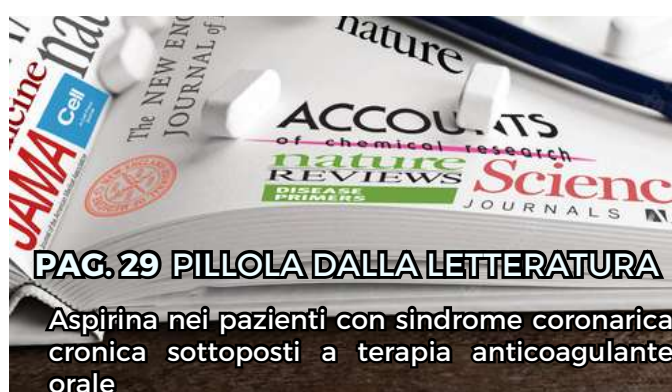
INDICE

PAG. 3 EDITORIALE

**PAG. 4 DOSSIER
TRATTAMENTO DELL' OSTEOPOROSI**



OSTEOPOROSI



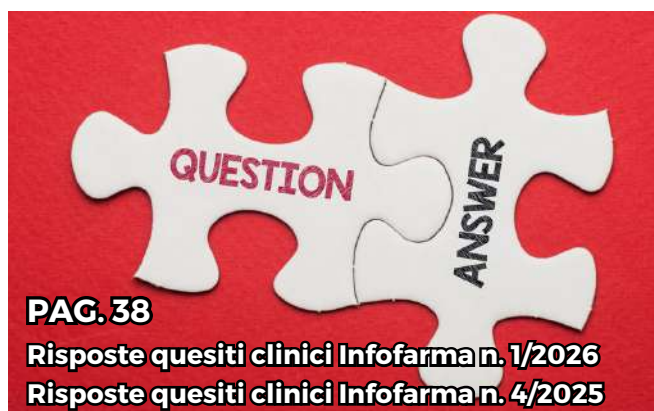
PAG. 29 PILLOLA DALLA LETTERATURA
Aspirina nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a terapia anticoagulante orale



PAG. 36
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE
PPI e farmaci oncologici orali



PAG. 37
Istituzione della Nota AIFA N01



PAG. 38
Risposte quesiti clinici Infofarma n. 1/2026
Risposte quesiti clinici Infofarma n. 4/2025



AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

PAG. 41 Nuove Entità Terapeutiche (NET)
dal 15 dicembre 2025 al 15 marzo 2026

PAG. 46 Nuove Indicazioni (NI)
dal 15 dicembre 2025 al 15 marzo 2026

PAG. 48 Lista farmaci L. 648/96
dal 15 dicembre 2025 al 15 marzo 2026

EDITORIALE

Care Lettrici
Cari Lettori

Il dossier di questo primo numero di InfoFarma del 2026 affronta il tema dell'osteoporosi, una delle principali sfide sanitarie correlate all'invecchiamento, sia per l'elevata prevalenza, sia per le gravi conseguenze dovute alle fratture da fragilità in termini di mortalità, disabilità e costi sanitari.

Si tratta di una patologia complessa, che richiede un approccio multidimensionale che non si limiti alla sola valutazione densitometrica, bensì venga affrontata mediante un approccio integrato, fondato su prevenzione, appropriatezza diagnostico-terapeutica e continuità assistenziale.

La prevenzione è sempre il primo strumento efficace: alimentazione adeguata, attività fisica, esposizione solare, cessazione dal fumo e riduzione del rischio di cadute rappresentano misure fondamentali lungo tutto l'arco della vita. A tale riguardo, il Medico di Medicina Generale svolge un ruolo centrale, non solo nella promozione di stili di vita corretti, ma anche nell'identificazione precoce dei soggetti a rischio e nell'uso appropriato degli strumenti diagnostico-terapeutici, evitando di ridurre la prevenzione primaria alla sola prescrizione farmacologica.

Rispetto all'approccio diagnostico, i contributi, inclusi nel dossier, evidenziano come sia necessario integrare dati clinici, laboratoristici e strumentali con la stima del rischio fratturativo attraverso strumenti validati.

Rispetto al trattamento farmacologico, si sottolinea come la terapia deve essere personalizzata e, se da un lato non tutti i pazienti con riduzione della densità minerale ossea necessitano di trattamento farmacologico, dall'altro ci sono casi, nei quali il trattamento può essere indicato anche in assenza di valori densitometrici severi.

Inoltre, al momento della prescrizione deve essere posta attenzione a quanto previsto dalle Note AIFA 79 e 96, che regolano, rispettivamente, le condizioni di rimborsabilità dei trattamenti e l'appropriatezza della supplementazione di vitamina D. In particolare, la Nota 96 ha contribuito a ridurre l'uso inappropriato della vitamina D, limitandone l'impiego ai pazienti che possono trarne reale beneficio.

A supporto della pratica clinica, il dossier presenta alcuni casi clinici con l'obiettivo di orientare il medico nell'utilizzo di strumenti validati per una corretta stratificazione del rischio, nonché nell'individuazione del momento e del trattamento più appropriati per iniziare la terapia.

Il dossier presenta anche i dati di prescrizione delle ULSS 6 e 9 che confermano i bifosfonati quale trattamento maggiormente utilizzato, evidenziando, tuttavia, un incremento nell'impiego di denosumab e romosozumab nei pazienti a più alto rischio.

E' importante sottolineare che i dati analizzati evidenziano, purtroppo, una inadeguata aderenza e una persistenza terapeutica limitata con una conseguente compromissione dell'efficacia dei trattamenti.

Il dossier termina richiamando l'attenzione sugli aspetti di sicurezza che devono essere valutati attentamente, a fronte del possibile rischio di eventi avversi, anche gravi.

La rubrica "[Pillola dalla letteratura](#)" di questo primo numero del 2026 di InfoFarma è dedicata all'analisi dello studio AQUATIC "Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation" (N Engl J Med 2025; 393: 1578-88) che indaga quale può essere il beneficio clinico netto, rispetto ai potenziali rischi emorragici, dell'aggiunta di ASA alla terapia anticoagulante orale a lungo termine in pazienti con sindrome coronarica cronica, che sono ad alto rischio di eventi aterotrombotici.

Completano il numero un importante alert relativo alle interazioni farmacologiche tra i farmaci Inibitori della Pompa Protonica (PPI) e diversi farmaci oncologici orali, un'anticipazione sulla nuova Nota AIFA N01 (con l'impegno ad approfondire tutte le Note AIFA nel prossimo numero) e, come di consueto, la sezione dedicata agli "[Aggiornamento sui farmaci](#)": Nuove Entità Terapeutiche, Nuove Indicazioni e le Novità incluse nell'elenco di farmaci della L.648/96.

Buona lettura!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Luca Trentin
Direttore f.f UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Luca Trentin



1. Osteoporosi: definizione, classificazione e aspetti epidemiologici

La Redazione di InfoFarma

1. Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni della microarchitettura del tessuto osseo, che aumentano la fragilità scheletrica e il rischio di fratture da fragilità. Questa condizione non rappresenta semplicemente una diminuzione della densità minerale ossea, ma costituisce un quadro multidimensionale in cui fattori clinici, metabolici e ambientali si intrecciano, determinando un rischio di fratture clinicamente significativo. Le fratture correlate all'osteoporosi, in particolare quelle del femore, rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità negli anziani.

2. Classificazione dell'osteoporosi

Dal punto di vista clinico, l'osteoporosi può essere classificata in primaria e secondaria. L'osteoporosi primaria è quella non associata a patologie o condizioni cliniche identificabili ed è principalmente correlata all'invecchiamento e alla carenza estrogenica postmenopausale. In questa categoria rientrano due sottotipi: il tipo I, o postmenopausale, tipicamente osservato nelle donne a seguito della perdita di estrogeni, e il tipo II, o senile, che colpisce gli anziani di entrambi i sessi, caratterizzato da una progressiva riduzione della densità ossea. Il meccanismo alla base dell'osteoporosi

primaria è lo squilibrio tra il riassorbimento osseo e la neoformazione, che porta a una struttura scheletrica più fragile e predisposta alle fratture.

L'osteoporosi secondaria, invece, è la conseguenza di condizioni patologiche o fattori iatrogeni che interferiscono con il metabolismo osseo. Tra le cause più comuni si annoverano endocrinopatie come l'ipertiroidismo e l'iperparatiroidismo, malattie infiammatorie croniche, problemi di malassorbimento, insufficienza renale cronica e l'uso prolungato di farmaci quali glucocorticoidi, anticonvulsivanti e inibitori dell'aromatasi. In questi casi, la perdita di massa ossea rappresenta una manifestazione della patologia sottostante e non un fenomeno isolato.

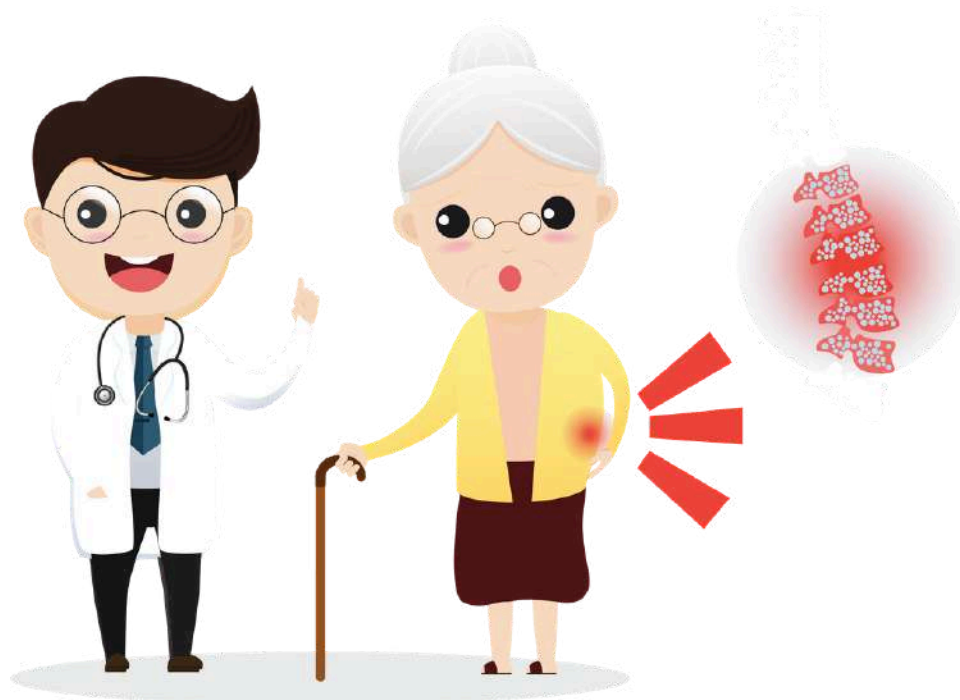
3. Impatto clinico ed epidemiologico

Le fratture osteoporotiche, soprattutto quelle dell'anca, comportano conseguenze cliniche significative. L'evidenza suggerisce un'elevata mortalità nei soggetti di età superiore a 75 anni, con circa il 16-20% dei pazienti deceduti entro il primo anno successivo alla frattura. Inoltre, queste fratture determinano spesso disabilità a lungo termine e la necessità di istituzionalizzazione permanente. Non è rara la comparsa di fratture successive: studi come il Framingham Study hanno evidenziato che circa il 20% dei pazienti che subisce una frattura dell'anca ne subirà un'altra.



Dal punto di vista epidemiologico, l'osteoporosi rappresenta un problema rilevante in Europa e in Italia. Nell'Unione Europea si stimano circa 3,5 milioni di nuove fratture da fragilità ogni anno, di cui circa 620.000 fratture dell'anca, con un onere economico complessivo stimato in 37 miliardi di euro. In Italia, nel 2019, si sono registrate 570.000 fratture, di cui il 20% riguardava l'anca e il 15% la colonna vertebrale. Si stima che 4,36 milioni di persone siano affette da osteoporosi, pari al 6,3% della

popolazione generale, una percentuale leggermente superiore alla media europea del 5,6%. La prevalenza della malattia aumenta con l'età: oltre i 50 anni, colpisce circa il 23% delle donne e il 7% degli uomini [8]. Non sorprende quindi che il rischio di frattura a partire dai 50 anni sia superiore al rischio di ictus nell'arco della vita, con valori del 34% nelle donne rispetto al 20% per l'ictus, e del 16% negli uomini rispetto al 14% per l'ictus.



Bibliografia:

1. Berry SD. et al. Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. Arch Intern Med. 2007; 18: 1971-1976.
2. Borgström F. et al. International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. Arch Osteoporos. 2020 Apr 19; 1: 59.
3. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002; 9319: 1761-1767.
4. Haentjens P. et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med. 2010; 6: 380-390.

2. PREVENZIONE PRIMARIA DELL'OSTEOPOROSI

Il ruolo del Medico di Medicina Generale

I. Buscain¹, A. Giacometti¹, A. Cesaro², A. Moser²

1. Medico di Medicina Generale Aulss 6 Euganea

2. Medico di Medicina Generale Aulss 9 Scaligera



La prevenzione primaria dell'osteoporosi ha l'obiettivo di mantenere una adeguata massa ossea e ridurre il rischio di frattura prima che si verifichino eventi clinici.

È un percorso che accompagna tutto l'arco della vita, ma in Medicina Generale assume modalità diverse a seconda dell'età e del profilo di rischio.

Il picco massimo di densità ossea si raggiunge tra i 20 e i 25 anni: quanto costruito in questa fase condiziona il rischio futuro.



1 Interventi fondamentali lungo tutto l'arco della vita

Alimentazione Adeguata



- Calcio: latte scremato, verdure, legumi, frutta secca
- Vitamina D + Esposizione al sole 15' al giorno
- Adeguato apporto di proteine
- Limitare sale, caffè e alcol

Attività Fisica Regolare



- 2-3 volte a settimana:
- Camminata, Corsa leggera
- Esercizi con Pesi, Elastici
- Equilibrio e Coordinazione

Stile di Vita



- Smettere di fumare
- Moderare l'alcol
- Peso corporeo adeguato

Il ruolo attivo del MMG: identificare



i soggetti a rischio

Familiarità per fratture da fragilità

Menopausa precoce

Terapia cronica con glucocorticoidi

Terapie a lungo termine con PPI o lassativi

Terapie oncologiche con inibitori dell'aromatasi e analoghi del GnRH

Antiepilettici cronici (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e valproato)

Levotiroxina a dosi soppressive

Eparina prolungata

Malassorbimento, celiachia

Ipertiroidismo

Sottopeso marcato

La DXA e gli esami ematici devono essere richiesti quando clinicamente indicati.

3 Nell'anziano: prevenzione delle cadute



- Eliminazione di ostacoli domestici: tappeti scivolosi, cavi e disordine.
- Miglioramento dell'illuminazione: installare luci intense, specialmente lungo i percorsi.
- Verifica della stabilità dell'arredamento: assicurarsi che i percorsi siano liberi e che i mobili siano stabili.
- Attività fisica mirata a forza, equilibrio e postura, come il Tai Chi.
- Calzature adeguate: scarpe robuste, basse e con suola antiscivolo anche in casa; evitare zoccoli o pantofole morbide/aperte.

4 Informazione e continuità di cura

Il MMG informa precocemente i pazienti, personalizza le indicazioni nelle donne in menopausa e negli uomini ultracinquantenni, integra interventi non farmacologici e attiva follow-up quando necessario.

- Richiedere DXA come screening nella popolazione generale asintomatica.
- Medicalizzare un T-score borderline senza valutare il rischio globale.
- Prescrivere vitamina D in modo automatico.
- Trascurare la terapia cortisonica cronica.
- Ridurre la prevenzione primaria alla sola prescrizione farmacologica.
- Ignorare il rischio ambientale di cadute nell'anziano.

Errori da evitare in Medicina Generale

3. Diagnosi di osteoporosi e soglia di intervento terapeutico: cosa fare?

La Redazione di InfoFarma

1. Inquadramento generale

In linea con la definizione universale di osteoporosi l'approccio alla corretta diagnosi di osteoporosi è certamente clinico, strumentale e di laboratorio. La necessità diagnostica più stringente è, infatti, la definizione del rischio di frattura da un lato e l'identificazione di possibili fratture da fragilità, che possono essere state non correttamente identificate.

Tale percorso è, in fondo, del tutto simile a quanto accade per la valutazione del rischio cardio-vascolare: è indispensabile una adeguata raccolta dell'anamnesi e dei cosiddetti fattori di rischio clinici, una opportuna valutazione di laboratorio, atta ad identificare anomalie in grado di indurre ateromasia ed, infine, esami strumentali utili per l'identificazione della presenza di patologia cardio-vascolare in atto.

2. Valutazione clinica

La valutazione clinica permette di rivelare la presenza di alterazioni tipiche della fragilità ossea (cifosi, calo staturale, deformità ossee, ecc.), di annotare la presenza di comorbidità già note ed in grado di disturbare il metabolismo osseo (vedi Tabella 1) e di stimare l'eventuale rischio di caduta e la presenza di sarcopenia.

3. Valutazione di laboratorio

La valutazione di laboratorio viene di norma condotta con esami di primo livello, facilmente richiedibili e prescrivibili SSN e di facile interpretabilità (vedi tabella 2). Eventuali esami di secondo livello possono, dopo una prima fase, essere indicati dal Medico di Medicina Generale o dallo Specialista, in relazione a specifiche ipotesi diagnostiche.

4. Valutazione strumentale

La densitometria ossea computerizzata a raggi X (DEXA) è oggi l'indagine più accurata per stimare la robustezza ossea e, al diminuire dei suoi valori, aumenta in modo esponenziale il rischio di frattura.

E', tuttavia, ampiamente dimostrato che la sola DEXA non è in grado di stimare adeguatamente la probabilità di fratture da fragilità: quasi un quarto dei pazienti fratturati dimostra valori di densità ossea ancora non compatibili con osteoporosi.

Tabella 1 – Patologie in grado di modificare il metabolismo osseo

Categoria	Condizione / Malattia
Malattie Endocrine e Metaboliche	Iperparatiroidismo Ipogonadismo Tireotossicosi Ipercorticosurrenalismo Diabete Mellito Iperprolattinemia Deficit di GH Acromegalia
Malattie ematologiche	Leucemie Mieloma multiplo Mastocitosi sistemica Talassemia
Malattie Gastrointestinali	Celiachia Gastrectomia e Bypass gastrico Malassorbimento intestinale Malattie infiammatorie intestinali Epatopatie Croniche Cirrosi biliare primitiva
Malattie genetiche	Osteogenesi imperfetta Sindrome di Ehler-Danlos Malattia di Gaucher Glicogenosi Iposfosfatasi Emocromatosi Omocistinuria Fibrosi Cistica Sindrome di Marfan
Malattie Reumatiche	Artrite reumatoide LES Spondilite Anchilosante Artrite Psoriasica Sclerodermia
Malattie Renali	Insufficienza Renale Cronica Ipercalciuria Idiopatica Acidosi Tubulare renale
Altre malattie	Anoressia nervosa Fibrosi Cistica BPCO Malattia di Parkinson Sclerosi Multipla
Da Farmaci	Glucocorticoidi L-Tiroxina a dosi soppressive Eparina e anticoagulanti orali (AVK) Anticonvulsivanti Inibitori dell'Aromatasi Antiandrogeni Antagonisti del GnRH Immunosoppressori Antiretrovirali Tiazolidinedioni PPI e SSRI
Da Trapianto di organi	Da Trapianto di organi



5. Valutazione del rischio fratturativo

Per questa ragione ed in perfetta analogia con quanto avviene per la stima del rischio cardio-vascolare, sono stati proposti algoritmi che incorporano il dato densitometrico, insieme con età, sesso, Indice di Massa Corporea, presenza di comorbidità e precedenti fratture ed altri

elementi ancora e che forniscono una stima molto precisa del rischio di incorrere in fratture da fragilità nell'unità di tempo (normalmente, nei successivi 10 anni).

L'algoritmo più validato al mondo e recepito anche dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) è il FRAX.

Tabella 2 – Elenco degli esami prescrivibili SSN

Esami di I livello 	Esami di II livello (prescritti dallo specialista) 
Proteina C Reattiva	Calcio ionizzato
Emocromo completo	TSH (ormone stimolante della tiroide)
Elettroforesi delle proteine	PTH (paratormone sierico)
Calcemia	25-OH-vitamina D sierica
Fosforemia	Cortisolemia dopo test di soppressione notturna con 1 mg di desametasone
Fosfatasi alcalina totale	Testosterone totale nei maschi
Creatininemia	Immunofissazione sierica e/o urinaria
Calciuria delle 24h	Anticorpi anti-transglutaminasi (con IgA totali e dieta libera contenente glutine)
	Esami specifici per patologie associate (es. Ferritina e % di saturazione di transferrina, triptasi, ecc...)

In Italia, è disponibile il DeFRA, parimenti validato, che adoperando variabili aggiuntive rispetto al FRAX, consente una stima anche più accurata del rischio di frattura.

6. Diagnostica radiologica

La diagnostica radiologica tradizionale, infine, risulta indispensabile per identificazione di fratture già verificatesi.

7. Stratificazione del rischio e implicazioni terapeutiche

Entrambi questi algoritmi consentono di stratificare il rischio di frattura in basso, moderato, elevato, molto elevato, potendo così anche fungere da guida per l'impiego appropriato dei farmaci per l'osteoporosi.

8. Strategia "treat to target"

L'impiego della DEXA, tuttavia, sembra divenire via via più importante per quanto riguarda la strategia "treat to target", già ricompresa nelle Linee Guida per la gestione dell'Osteoporosi di molti Paesi Occidentali.

Questo assunto è fondato sull'evidenza, derivante da molti studi, condotti con ogni tipologia di farmaco e su un numero ampissimo di soggetti, di una progressiva riduzione dell'incidenza di nuove fratture all'aumentare della densità ossea.

Bibliografia:

1. Kanis JA. et al. Assessment of fracture risk. Eur J Radiol. 2009; 3: 392-397.
2. Kanis JA. et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 8: 1137-41.

4. Caratteristiche dei farmaci utilizzati nella osteoporosi

D. Bazzani¹, R. Zimol¹

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Aulss 9

1. Introduzione

L'osteoporosi è caratterizzata da uno squilibrio del rimodellamento osseo, con prevalenza del riassorbimento mediato dagli osteoclasti rispetto alla formazione di nuovo osso da parte degli osteoblasti. I farmaci utilizzati agiscono principalmente tramite due strategie

terapeutiche:

Farmaci anti-riassorbitivi: riducono l'attività degli osteoclasti

Farmaci osteoformatori (anabolici): stimolano l'attività degli osteoblasti

2. Meccanismo d'azione

Bifosfonati [1]

I bifosfonati (es. alendronato, risedronato, ibandronato) sono analoghi del pirofosfato con elevata affinità per l'idrossiapatite ossea.

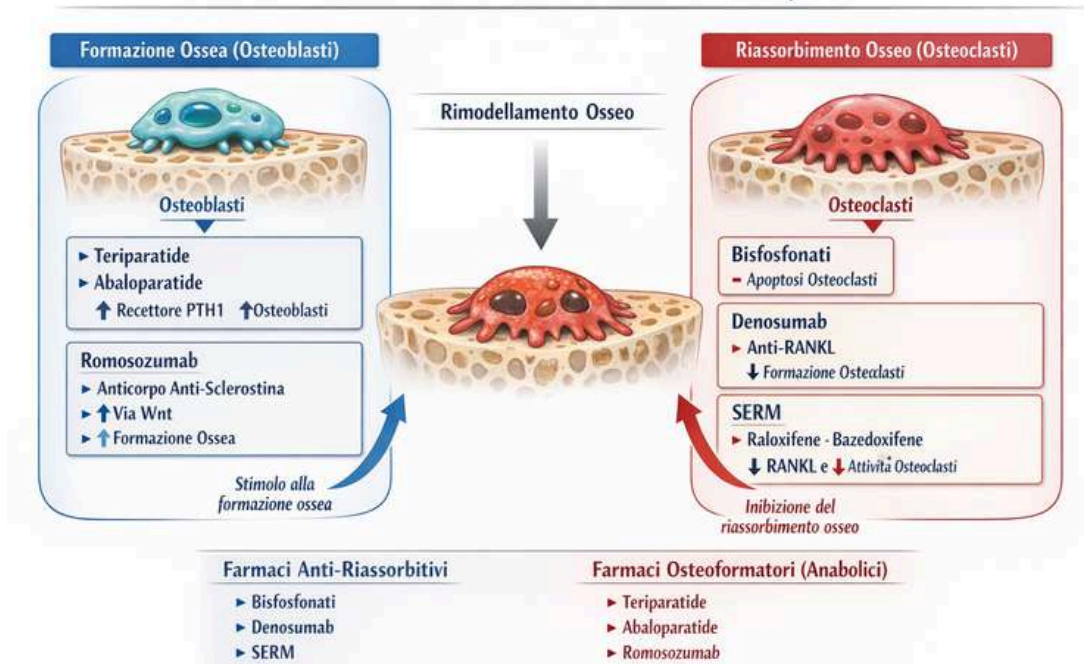
Dopo essersi legati alla matrice minerale, vengono internalizzati dagli osteoclasti durante il riassorbimento osseo. Nei bifosfonati contenenti azoto, il meccanismo principale consiste nell'inibizione dell'enzima farnesil-pirofosfato sintasi nella via del mevalonato, essenziale per la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti. Questo porta ad apoptosi degli osteoclasti e riduzione del riassorbimento osseo.

Teriparatide [2]

Teriparatide è il frammento dell'ormone paratiroideo (PTH) umano endogeno (1-34).

Riproducendo in modo fisiologico l'azione del PTH, il farmaco si lega ai recettori PTH presenti su osteoblasti e osteociti, stimolando la formazione di nuovo tessuto osseo. L'attivazione degli osteoblasti favorisce inoltre, in maniera indiretta, l'assorbimento intestinale del calcio, aumenta il riassorbimento renale di calcio e promuove l'eliminazione renale del fosfato.

Meccanismo d'azione dei farmaci utilizzati nell'Osteoporosi



Abaloparatide [3]

Abaloparatide è un analogo sintetico del peptide correlato all'ormone paratiroideo (PTHrP).

Attiva il recettore PTH con una conformazione che favorisce maggiormente la formazione ossea rispetto al riassorbimento, determinando aumento della densità minerale ossea e riduzione del rischio di fratture.

Denosumab [4]

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano anti-RANKL.

Legandosi a RANKL impedisce la sua interazione con il recettore RANK presente sui precursori degli osteoclasti. Questo blocca la differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo il riassorbimento osseo.

Romosozumab [5]

Romosozumab è un anticorpo monoclonale anti-sclerostina.

La sclerostina è una proteina prodotta dagli osteociti che inibisce la via Wnt/ β -catenina, fondamentale per la formazione ossea. Bloccando la sclerostina, romosozumab:

- aumenta la produzione di matrice ossea da parte degli osteoblasti (effetto anabolico)
- riduce indirettamente il riassorbimento osseo alterando l'espressione dei mediatori osteoclastici

Questo determina un meccanismo d'azione duale: osteoformazione + riduzione del riassorbimento.

SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) [6]

I SERM, come Raloxifene e Bazedoxifene, sono modulatori selettivi del recettore estrogenico che esercitano un'azione prevalentemente anti-riassorbitiva.

Si legano ai recettori estrogenici presenti sugli osteoclasti e sulle cellule ossee, mimando l'attività degli estrogeni sull'osso senza stimolare significativamente tessuti sensibili agli estrogeni come endometrio o mammella. Il risultato è una diminuzione dell'attività osteoclastica, con conseguente riduzione del riassorbimento osseo e protezione della densità minerale ossea, contribuendo alla prevenzione delle fratture, in particolare vertebrali.



Tabella sintetica sui principali effetti dei farmaci in Nota 79

Farmaco	Classe	Target molecolare	Effetto principale
Bisfosfonati	Anti-riassorbitivi	Farnesil-pirofosfato sintasi	Apoptosi osteoclasti, ↓ riassorbimento
Denosumab	Anti-riassorbitivo	RANKL	Blocca formazione osteoclasti, ↓
Teriparatide	Anabolico	Recettore PTH1	Stimola osteoblasti, ↑ formazione ossea
Abaloparatide	Anabolico	Recettore PTH1 (analogo PTHrP)	↑ formazione ossea
Romosozumab	Anabolico + anti-riassorbitivo	Sclerostina	↑ osteoblasti (via Wnt), ↓ riassorbimento
Raloxifene / Bazedoxifene	SERM (Anti-riassorbitivo)	Recettore estrogenico	↓ attività osteoclasti, ↓ riassorbimento osseo

Bibliografia:

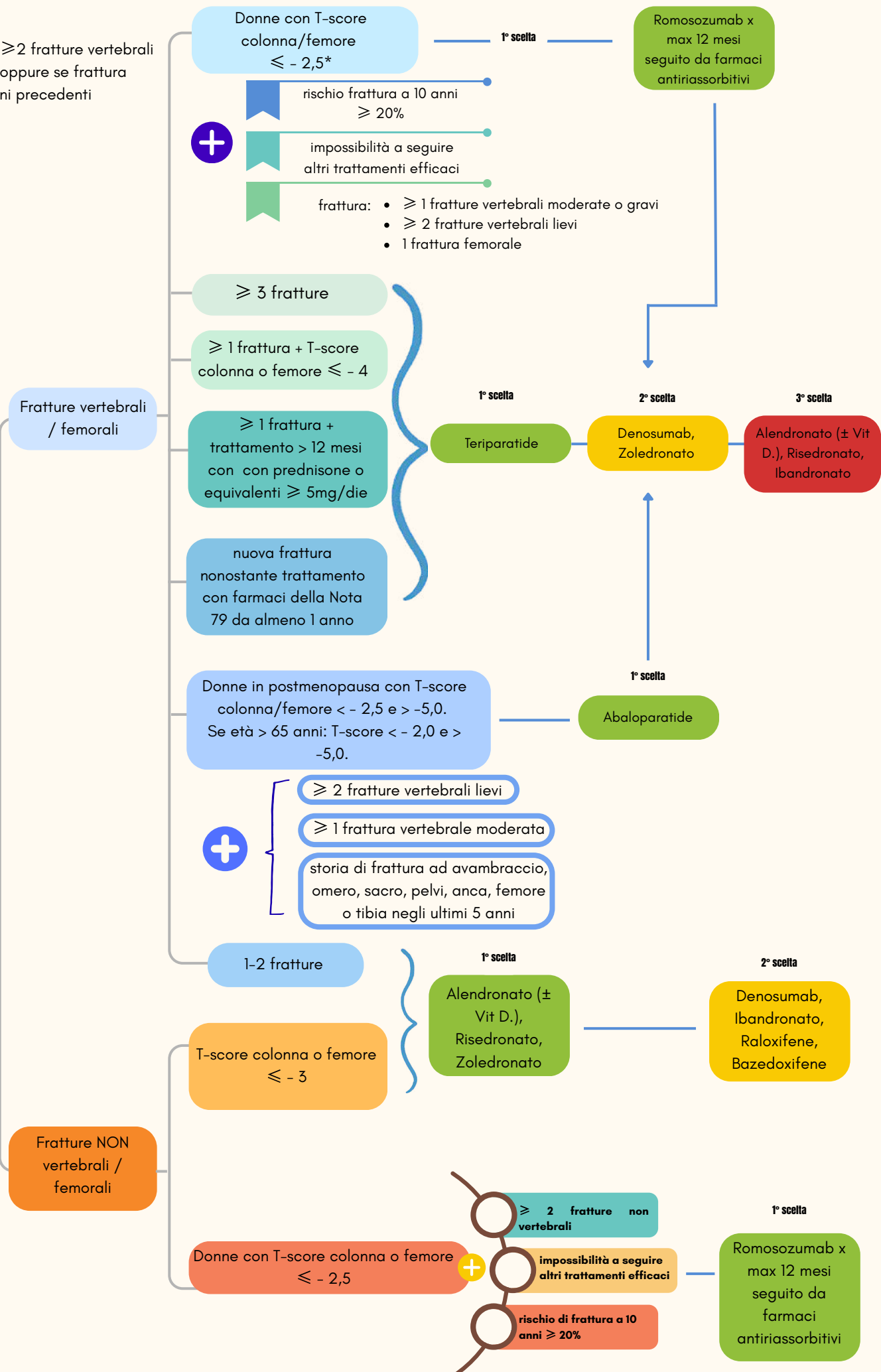
1. Drake MT et al. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2008 Sep; 9:1032-45.
2. RCP TERROSA®
3. RCP ELADYNOS®
4. RCP PROLIA®
5. RCP EVENITY®
6. RCP EVISTA®

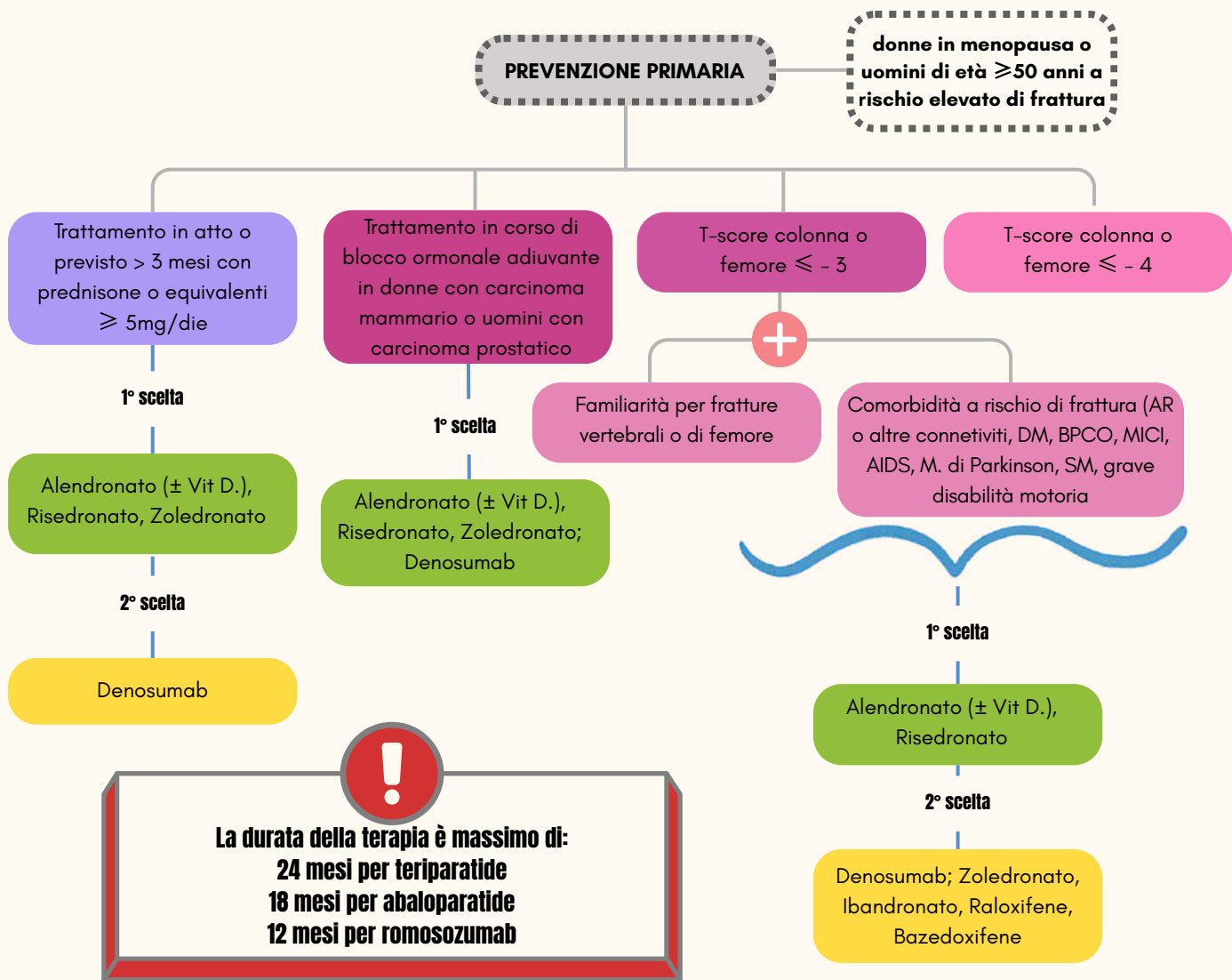
5. Algoritmi per la corretta applicazione della Nota 79

D. Bazzani, R. Zimol - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Aulss 9

*oppure $< -2,0$ se ≥ 2 fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti

PREVENZIONE SECONDARIA
in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche





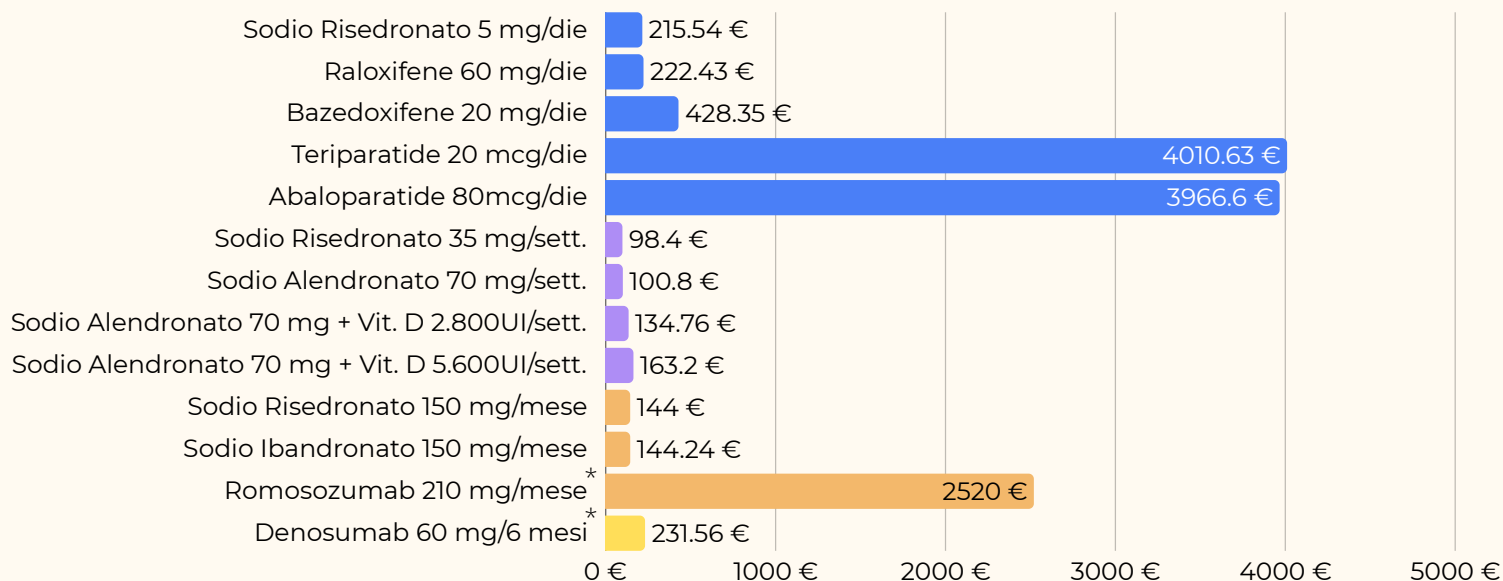
Abbreviazioni: AR-Artrite Reumatoide; DM-Diabete Mellito; BPCO-Broncopenumopatia Cronica Ostruttiva; MICI-Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale; SM-Sclerosi Multipla

Spesa annuale dei farmaci prescrittibili in Nota 79

Il prezzo in convenzionata dei farmaci è stato desunto da Gallery Farmadati®, ove presente è stato utilizzato il prezzo di riferimento SSN. Per i farmaci Sodio Risedronato e Alendronato con somministrazione settimanale è stato scelto il confezionamento più vantaggioso per il SSN. Per denosumab è stato considerato il biosimilare più conveniente economicamente.



SOMMINISTRAZIONE: ● Giornaliera ● Settimanale ● Mensile ● Semestrale



*Denosumab e Romosozumab sono erogati tramite il canale della DPC nella Regione del Veneto

Bibliografia: Nota AIFA 79

6. Algoritmi per la corretta applicazione della Nota 96

D. Bazzani, R. Zimol - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Aulss 9

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella Nota (colecalfiferolo, colecalfiferolo/sali di calcio e calcifediolo) con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto è limitata ai seguenti scenari clinici:

indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D:

a

persone istituzionalizzate

b

persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio

c

donne in gravidanza o in allattamento

d

persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa non candidate a terapia remineralizzante



previa determinazione della 25(OH)D in soggetti con:

1

< 12 ng/mL
(o < 30 nmol/L)

sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia intensa, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)

soggetti asintomatici con rilievo occasionale di tale livello sierico

2

< 20 ng/mL
(o < 50 nmol/L)

terapia di lunga durata con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D (antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, antimicotici, colestiramina, orlistat ecc.)

malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto (fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica ecc.)

3

< 30 ng/mL
(o < 75 nmol/L)

diagnosi di iperparatiroidismo (primario o secondario)

osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia (le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D)

La supplementazione con vitamina D, dopo l'eventuale fase intensiva iniziale, prevede:

01

LA PROSECUZIONE CON DOSI DI MANTENIMENTO

1. per tutta la durata delle terapie remineralizzanti,
2. per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D;
3. in caso di malassorbimento, osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget

02

L'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO DOPO LA CORREZIONE DEI SINTOMI; IN CASO DI RICOMPARSA DEGLI STESSI, CONSIDERARE UNA TERAPIA DI MANTENIMENTO.

La verifica periodica sistematica del livello di 25OHD non è indicata; un prelievo di controllo può essere utile in caso di modifiche del quadro clinico-terapeutico.

QUANDO LA VITAMINA D NON E' NECESSARIA?

Adulti senza fattori di rischio o patologie specifiche

Uso preventivo per fratture in soggetti sani (nella popolazione sana non selezionata sulla base di fattori di rischio per frattura l'uso di vitamina D non riduce il rischio di frattura rispetto a placebo)

Per la prevenzione delle patologie cardiovascolari, cerebrovascolari e oncologiche, nella protezione dal COVID-19 e dalle infezioni respiratorie in generale (la somministrazione di vitamina D è inefficace o inappropriata)

TIPOLOGIA DI VITAMINA D

Tra le molecole disponibili il colecalciferolo rappresenta la molecola maggiormente prescritta. Il calcifediolo è da riservare a pazienti con severa insufficienza epatica o che assumono farmaci interferenti con l'attività vitamina D-idrossilasica del fegato.

FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE

E' preferibile ricorrere ad una posologia giornaliera di colecalciferolo (nell'adulto 800-2.000 UI/die) riservando:

- le posologie maggiori al trattamento iniziale di gravi carenze
- quelle quindicinali o mensili a condizioni nelle quali non è altrimenti possibile garantire l'aderenza al trattamento

Per dosi superiori a 100.000 UI in bolo si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo e anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute.

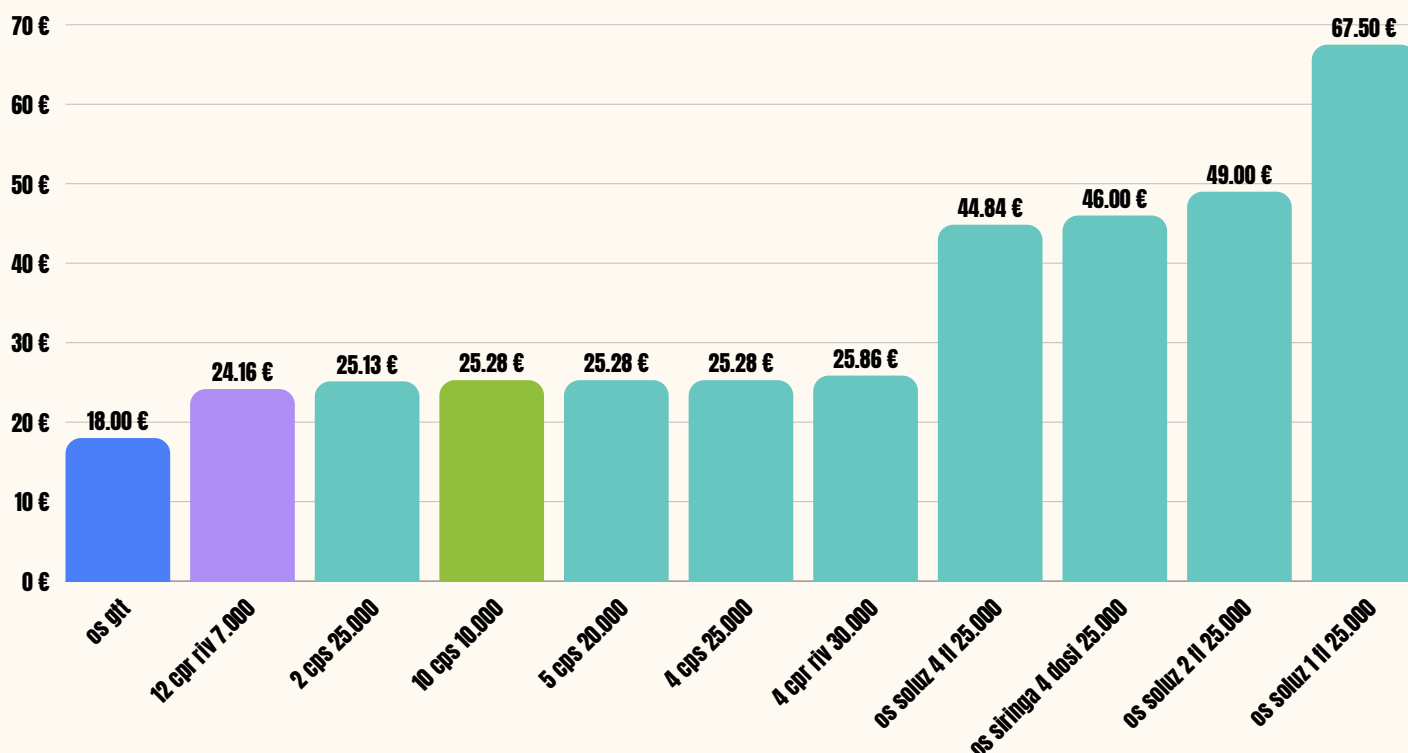
La vitamina D è liposolubile e pertanto tende ad accumularsi nell'organismo umano. L'assunzione per lunghi periodi ad alte dosi, può provocare effetti gravi per la salute, ad esempio ipercalcemia e nefrolitiasi (calcoli renali) ed il rischio di alcune neoplasie nelle popolazioni con livelli di 25(OH)D >40-50 ng/mL

Spesa annuale per la profilassi con colecalciferolo in dose giornaliera di 1.000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali, quindicinali o mensili

Il prezzo in convenzionata dei farmaci è stato desunto da Gallery Farmadati[®], ove presente è stato utilizzato il prezzo di riferimento SSN.



SOMMINISTRAZIONE: ● giornaliera ● settimanale ● mensile ● quindicinale



Bibliografia:

1. Nota Aifa 96
2. Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi. Decreto n. 15 del 23/02/2017

7. Osteoporosi in pratica clinica: identificare i pazienti e ottimizzare la terapia

I. Buscain¹, A. Giacometti¹, A. Cesaro², A. Moser²

1. Medico di Medicina Generale Aulss 6 Euganea

2. Medico di Medicina Generale Aulss 9 Scaligera

La gestione dell'osteoporosi nella pratica clinica richiede un approccio personalizzato basato sulla valutazione del rischio individuale di frattura. Non tutti i pazienti con riduzione della densità minerale ossea necessitano infatti di un trattamento farmacologico: la decisione terapeutica deve tenere conto del rischio di frattura a 10 anni, della presenza di fratture da fragilità pregresse, dei fattori di rischio clinici e delle eventuali comorbidità.

In questo contesto, il medico di medicina generale svolge un ruolo centrale nell'identificazione dei pazienti che possono beneficiare di un trattamento farmacologico e nella scelta della strategia terapeutica più appropriata. La prescrizione dei farmaci anti-osteoporotici deve inoltre essere coerente con quanto previsto dalle Note AIFA 79 e 96, che regolano le condizioni di rimborsabilità e l'appropriatezza della supplementazione di vitamina D.

Nei casi clinici che seguono, si propone di valutare diversi scenari assistenziali tipici della pratica territoriale, con l'obiettivo di individuare quando avviare una terapia farmacologica, quale trattamento scegliere e quali strumenti utilizzare per una corretta stratificazione del rischio di frattura.

*Mettiti alla
prova oggi!*



Scansiona il QR code per il test online: soluzioni a pag. 38

Caso clinico 1 - Osteoporosi diagnosticata: serve il farmaco?

Maria, 62 anni, insegnante, in menopausa da 10 anni. BMI 24, non fumatrice, beve 1-2 bicchieri di vino a settimana. Nessuna frattura da fragilità in anamnesi. Non assume corticosteroidi né farmaci interferenti con il metabolismo osseo.

Esegue una DEXA su consiglio del ginecologo:

- ▶ T-score colonna lombare: -2,6
- ▶ T-score femore: -2,3
- ▶ Il referto riporta: "osteoporosi lombare".

La paziente è preoccupata e chiede di iniziare "una terapia per rinforzare le ossa".
Il ginecologo le ha suggerito alendronato settimanale + vitamina D.

Secondo le Note AIFA 79 e 96, qual è l'approccio più appropriato?

- a) Avviare terapia con alendronato + vitamina D perché il T-score è $\leq -2,5$
- b) Avviare terapia con vitamina D e calcio, rimandando il bisfosfonato
- c) Non avviare terapia farmacologica antirassorbitiva e rivalutare il rischio complessivo di frattura
- d) Avviare denosumab perché meglio tollerato e più efficace nei primi anni

Valutazione del rischio complessivo:

Le linee guida sottolineano che il trattamento deve essere personalizzato basandosi sul rischio di frattura a 10 anni, calcolato tramite algoritmi validati come FRAX® o DeFRA.

Criteria della Nota AIFA 79

In uno scenario di prevenzione primaria (nessuna frattura da fragilità pregressa) la Nota AIFA 79 autorizza la prescrizione a carico del SSN solo se il rischio di frattura è molto elevato, identificato da soglie densitometriche specifiche: un T-score ≤ -4.0 , oppure un T-score ≤ -3.0 in presenza di ulteriori fattori di rischio (come familiarità per fratture di femore/vertebre o specifiche comorbidità).

Valori di T-score inferiori non raggiungono i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota.

Criteria della Nota AIFA 96 (Vitamina D)

Secondo la Nota 96, la supplementazione gratuita indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D, è limitata a soggetti istituzionalizzati, donne in gravidanza/allattamento, persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio o persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa non candidate a terapia remineralizzante

Caso clinico 2 - Vitamina D: integrazione appropriata o automatismo?

Giovanni, 74 anni, vive autonomamente, fa passeggiate quotidiane.

Iperensione ben controllata, nessuna frattura pregressa. Non è istituzionalizzato, non allettato, nessun deficit motorio grave.

Durante esami ematici "di controllo" eseguiti privatamente emerge: 25(OH) vitamina D: 22 ng/mL

Il paziente è asintomatico.

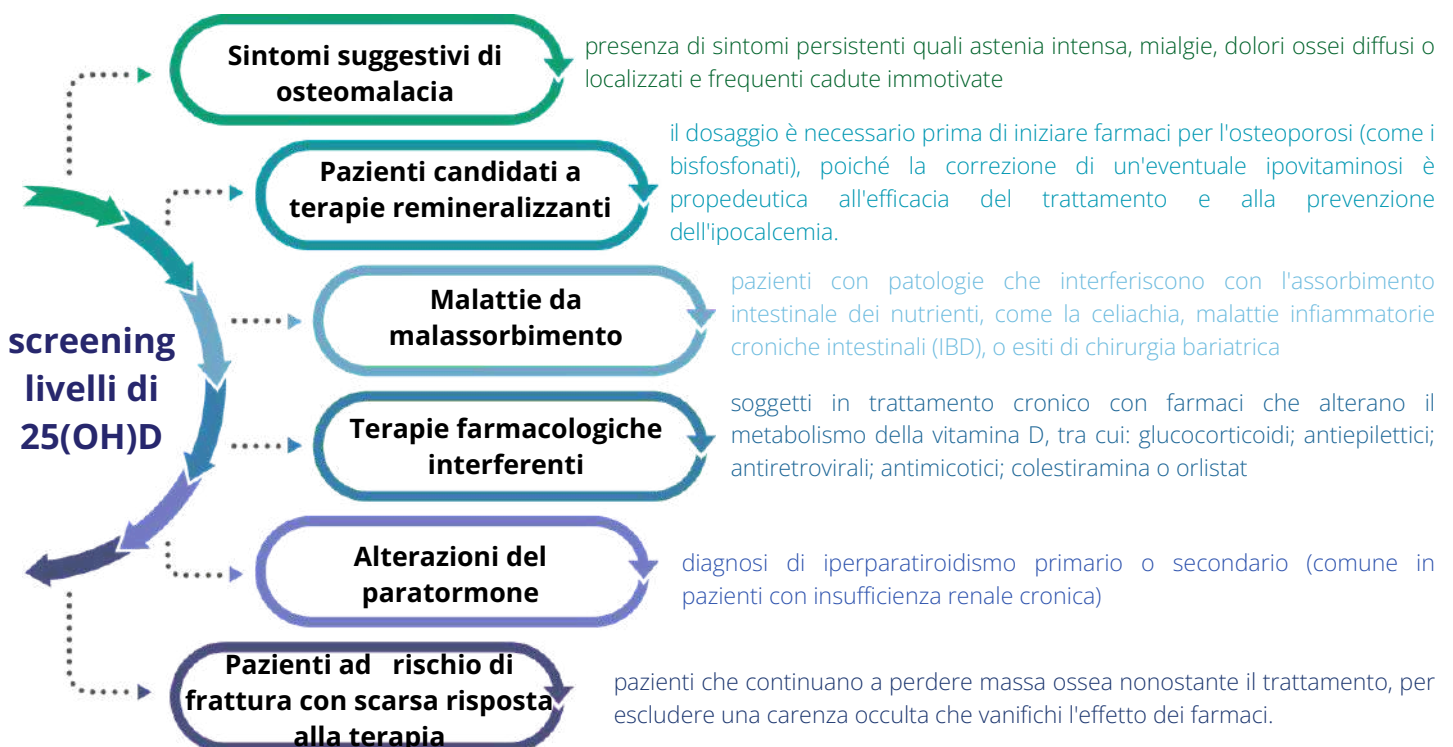
Porta il referto chiedendo: "Dottore, devo prendere la vitamina D? Il laboratorio scrive 'insufficienza'".

Secondo la Nota AIFA 96, qual è la scelta più appropriata?

- a) Non prescrivere vitamina D a carico del SSN e spiegare il significato clinico del dato
- b) Prescrivere colecalciferolo solo dopo nuovo controllo a distanza
- c) Prescrivere colecalciferolo perché il valore è <30 ng/mL
- d) Prescrivere boli mensili ad alto dosaggio per normalizzare rapidamente il valore

Appropriatezza del dosaggio di Vitamina D: Valutazione del rischio complessivo:

La Nota AIFA 96 e le linee guida concordano sul fatto che lo screening dei livelli di 25(OH)D nella popolazione generale sana e asintomatica sia inappropriato. Il dosaggio dovrebbe essere riservato a soggetti con specifici fattori di rischio o sintomi suggestivi di osteomalacia.



È importante ricordare che per alcune categorie particolarmente fragili, come le persone istituzionalizzate, le donne in gravidanza o allattamento e i soggetti con gravi deficit motori/allettati, la Nota 96 prevede la rimborsabilità della supplementazione anche indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D. In tutti gli altri casi, il dosaggio è il prerequisito per un'integrazione appropriata e rimborsabile dal SSN.

Soglie di rimborsabilità (Nota 96):

Per un paziente asintomatico e senza una diagnosi di osteoporosi la prescrizione di vitamina D a carico del SSN è consentita solo se i livelli sierici di 25(OH)D sono inferiori a 12 ng/mL.

Il mito dell' "insufficienza":

La Nota 96 chiarisce che la definizione di "insufficienza" per livelli tra 20 e 30 ng/mL, spesso riportata nei referti dei laboratori, non è scientificamente accettabile come indicazione automatica al trattamento. In persone sane e asintomatiche valori > 12 ng/mL sono sufficienti a garantire la salute scheletrica nella quasi totalità della popolazione.

Sicurezza e utilità:

Grandi studi clinici (come lo studio VITAL) hanno dimostrato che la supplementazione di vitamina D in popolazioni non selezionate per carenza grave o osteoporosi non riduce il rischio di fratture. Inoltre, dosaggi eccessivi o non necessari possono aumentare il rischio di effetti avversi come la calcolosi renale.

Caso clinico 3 – Prevenzione primaria “vera”: quando il farmaco è indicato

Lucia, 68 anni, menopausa da 15 anni. BMI 22, non fumatrice.

In anamnesi: artrite reumatoide in trattamento stabile con prednisone 7,5 mg/die da oltre 2 anni + methotrexate. Nessuna frattura pregressa.

DEXA eseguita su indicazione reumatologica:

- T-score colonna lombare: -2,4
- T-score femore: -2,1

Calcolatore di rischio (DeFRA): rischio di frattura maggiore a 10 anni elevato.

La paziente chiede se “può rimandare i farmaci” e limitarsi a vitamina D, calcio e attività fisica.

Secondo la Nota AIFA 79, qual è l'approccio più appropriato?

- a) Nessuna terapia farmacologica perché il T-score non è ≤ -2,5
- b) Solo vitamina D e calcio, perché non ci sono fratture pregresse
- c) Avviare terapia antiassorbitiva in prevenzione primaria
- d) Avviare denosumab come prima scelta perché più potente

Criteria della Nota AIFA 79

In uno scenario di prevenzione primaria (nessuna frattura da fragilità pregressa) la Nota AIFA 79 autorizza la prescrizione a carico del SSN nel caso di pazienti in trattamento con determinati farmaci per un periodo > 3 mesi

DEFRA CALC versione 5.0 Testata personalizzabile dal menu impostazioni

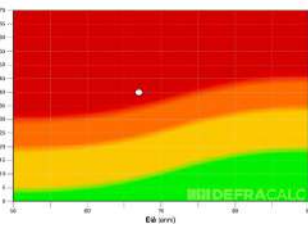
Testata personalizzabile dal menu impostazioni

Visita : 11/03/2026
 Paziente : XXXLLL Femmina|67anni|53kg | 165 cm Fumo:No- Alcool:No - Menopausa:Si

Storia Familiare: No
 Progresse fratture di femore 0
 Progresse fratture vertebrali 0
 Progresse fratture omero 0
 Progresse fratture polso 0
 Progresse fratture tibia 0
 Progresse fratture sacro, pelvi 0
 Altre fratture: 0
 Fratture in Nota 79:
 Eventuali fratture incidenti dall'ultima visita prima visita

Farmaci: Corlissonici_ >=5mg_ >12mesi
 Comorbilità: Artrite reumatoide
 BMD: TscoreDexaColonna Tscore: -2.40

Rischio di fratture maggiori a 10 anni: 40%



Eligibilità alla nota 79 sulla base dei criteri disponibili considerati da AIFA e salvo diversa disposizione regionale

Eligibile: Si
 Gestione: MMGoSpecialista se necessità di valutare un trattamento con zoledronato, abaloparatide, teriparatide o romosozumab
 Farmaci I scelta: alendronato, risedronato, zoledronato
 Farmaci II scelta: denosumab: ;

NOTE
 L'attribuzione dei farmaci va comunque fatta nel rispetto della scheda tecnica dei singoli farmaci, delle linee guida e considerando le indicazioni ed avvertenze della nota 79 AIFA.
 L'accuratezza della valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio di frattura non è attualmente nota.
 Il risultato del DeFRA è fornito solo a scopo informativo ed educativo e non può sostituire la diagnosi, il consulto e la decisione terapeutica del medico.
 Si declina ogni responsabilità dall'uso clinico del DeFRA.

Caso clinico 4 – Prevenzione secondaria: attenzione a non “fare troppo poco”

Anna, 79 anni, vive sola ma autonoma. Un anno fa ha riportato frattura di femore dopo caduta da ferma. Alla dimissione ospedaliera è stata consigliata vitamina D, ma non è mai stata avviata una terapia specifica per l'osteoporosi.

Ora è in follow-up dal MMG. DEXA recente:

- T-score colonna: -2,1
- T-score femore controlaterale: -2,0

Assume regolarmente colecalciferolo 800 UI/die.

La figlia chiede: “Ma se il T-score non è così basso, serve davvero un altro farmaco?”

Qual è la scelta più appropriata secondo la Nota AIFA 79?

- a) Continuare solo vitamina D perché il T-score non è osteoporotico
- b) Avviare terapia anti-riassorbitiva in prevenzione secondaria
- c) Avviare solo calcio e attività fisica per ridurre il rischio di cadute
- d) Rimandare ogni decisione terapeutica a una nuova DEXA tra 2 anni

Criteria della Nota AIFA 79

La nota AIFA 79 disciplina la rimborsabilità dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi distinguendo due principali ambiti di intervento: *prevenzione secondaria* nei soggetti con pregresse fratture osteoporotiche e *prevenzione primaria* nelle donne in post-menopausa e negli uomini di età ≥ 50 anni con elevato rischio di frattura in presenza di specifiche condizioni cliniche.

Nel caso clinico in esame, la paziente ha riportato una frattura in seguito a caduta da posizione eretta. Tale dinamica non configura un trauma ad alta energia, come può avvenire in caso di incidente stradale o caduta da notevole altezza. Fratture determinate da traumi a bassa energia rientrano infatti nella definizione di fratture da fragilità, tipiche dell'osteoporosi, indipendentemente dal valore di densità minerale ossea rilevato alla densitometria ossea (DEXA). Pertanto, la presenza di una frattura da fragilità è di per sé indicativa di un aumentato rischio di ulteriori eventi fratturativi.

Nell'ambito della prevenzione secondaria, la Nota AIFA 79 distingue tra fratture vertebrali o di femore e fratture non vertebrali e non femorali. Nel primo caso, la presenza anche di una singola frattura vertebrale o femorale rappresenta un criterio sufficiente per l'avvio della terapia farmacologica anti-riassorbitiva. Successivamente, la scelta del trattamento può essere modulata sulla base di ulteriori elementi clinici, quali la presenza di fratture multiple, il verificarsi di nuove fratture durante terapia o la presenza di valori particolarmente ridotti di densità minerale ossea.

Nel caso di fratture non vertebrali e non femorali, invece, per l'accesso alla terapia farmacologica sono generalmente necessari ulteriori criteri di rischio. Tra questi rientra, ad esempio, la presenza di un T-score ≤ -3 a livello della colonna lombare o del femore, che identifica un rischio particolarmente elevato di ulteriori fratture e giustifica l'avvio di una terapia anti-riassorbitiva.

Caso clinico 5 – Paziente in corso di blocco ormonale adiuvante in terapia con K prostata

Mario, 77 anni, affetto da ipertensione arteriosa, BPCO (fumatore) e pregressa frattura del polso a sessant'anni per caduta accidentale.

Recente diagnosi di adenocarcinoma prostatico (Gleason = 8). Data l'età e la situazione clinica gli oncologi decidono di trattarlo con terapia con analoghi LH-RH.

Secondo le linee guida, il paziente è candidato a screening osseo:

- ▶ T-Score -1,9 alla colonna e T-Score -2,1 al femore sinistro.
- ▶ Il calcio sierico è nella norma, la vitamina D leggermente carente (18 ng/mL), il paratormone regolare.
- ▶ Algoritmo FRAX: il rischio di frattura maggiore a 10 anni è circa del 15%

Qual è la strategia più appropriata per la prevenzione del rischio di frattura in questo paziente?

- a)** Non è necessario alcun trattamento farmacologico perché il paziente non presenta criteri densitometrici di osteoporosi
- b)** È indicato avviare supplementazione con vitamina D e calcio e valutare l'introduzione di una terapia anti-riassorbitiva per la prevenzione della perdita ossea associata alla terapia con analoghi LHRH.
- c)** È indicato iniziare direttamente una terapia con bisfosfonati senza ulteriori interventi, indipendentemente dallo stato vitaminico D.
- d)** È sufficiente raccomandare attività fisica e cessazione del fumo, rinviando eventuale trattamento farmacologico alla comparsa di osteoporosi densitometrica

Caso clinico 6 – Paziente in terapia con bifosfonati che dev'essere sottoposto ad un intervento odontoiatrico

Marta di 72 anni, in terapia con alendronato 70mg settimanale da circa 4 anni per osteoporosi post-menopausale.

In anamnesi: ipertensione arteriosa ben controllata, artrite reumatoide in trattamento con basse dosi di corticosteroidi.

La paziente riferisce la necessità di un'estrazione dentaria per un dente compromesso da infezione cronica.

Il dentista consiglia la sospensione del bisfosfonato per alcuni mesi prima dell'intervento e chiede un parere al medico curante.

Qual è la gestione più appropriata in questa paziente?

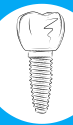
- a)** Sospendere l'alendronato per 2–3 mesi prima dell'estrazione, poiché la sospensione riduce il rischio di ONJ.
- b)** Procedere all'estrazione senza sospendere automaticamente il bisfosfonato, valutando il rischio individuale e coordinandosi con l'odontoiatra.
- c)** Rinviare l'intervento odontoiatrico, poiché l'estrazione è controindicata nei pazienti in terapia prolungata con bisfosfonati.
- d)** Cambiare tipologia di farmaco in favore di anti-riassorbitivo privo di rischio di ONJ.

L'osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore (ONJ) correlata ai farmaci anti-riassorbitivi MRONJ (Medication-Related ONJ) è una reazione avversa rara nei pazienti trattati per osteoporosi, ma non inesistente. Il rischio aumenta in presenza di procedure odontoiatriche invasive, soprattutto dopo trattamenti prolungati e in pazienti con fattori di rischio concomitanti, come l'uso cronico di corticosteroidi.


Fattori che aumentano il rischio di ONJ


1 Fattori locali

 Estrazioni dentarie

 Chirurgia orale / implantologia

 Infezioni dento-parodontali

 Protesi incongrue e traumi mucosi

 Nel paziente osteoporotico, i fattori locali giocano spesso un ruolo più determinante del tipo di farmaco.



Bibliografia:

1. Nota AIFA 79
2. Nota AIFA 96
3. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Versione 2.0 - Marzo 2020. <https://www.sipmo.it/versione-2-0-delle-raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sull'osteonecrosi-delle-ossa-mascellari-onj-farmaco-relata-e-sua-prevenzione/> (ultimo accesso 24.03.26)

8. Rischio di MRONJ in pazienti osteoporotici trattati con bifosfonati

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (**MRONJ**) associata all'impiego di bifosfonati nei pazienti in trattamento per **osteoporosi** esiste ma il **rischio è molto basso** rispetto ai pazienti oncologici. **Tale eventualità risulta aumentata in caso di somministrazione per via parenterale e in presenza di fattori predisponenti locali (es. estrazioni dentarie, infezioni odontogene) e sistemici.**

A. Fattori di rischio

Tipo di bifosfonato	
▶ Formulazioni Endovenose (es. Zoledronato) →	Rischio più elevato
▶ Orali →	Rischio inferiore
⚠ Procedure odontoiatriche invasive	
▶ Estrazioni dentarie	
▶ Implantologia (Senza adeguata prevenzione)	
🦠 Condizioni orali	
▶ Infezioni croniche del cavo orale	
▶ Scarsa igiene orale	
🏠 Comorbidità e Fattori Sistemici	
▶ Diabete	
▶ Terapia cortisonica	
▶ Fumo	
▶ Chemioterapia	

B. Raccomandazioni pratiche per pazienti con osteoporosi

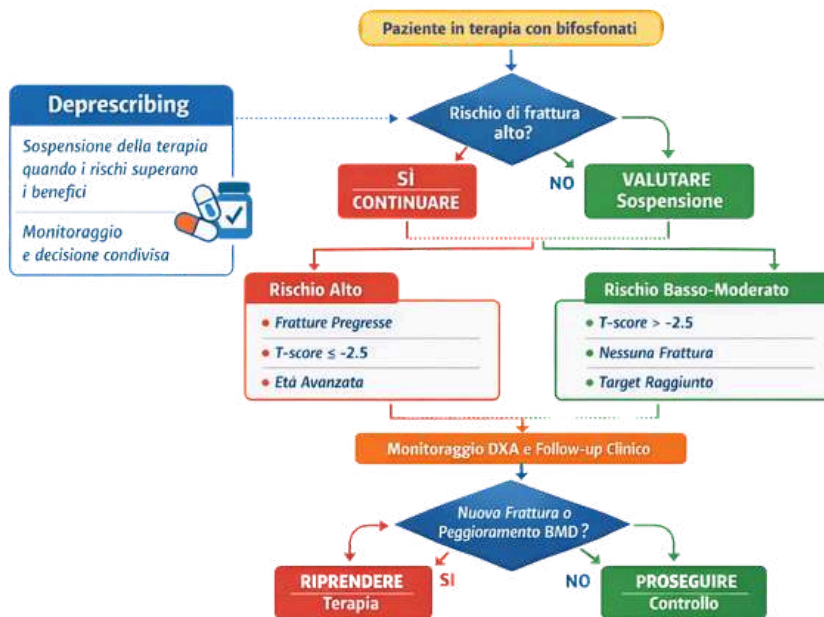
1 PRIMA DI INIZIARE TERAPIA:
Eseguire visita odontoiatrica completa e risolvere carie, parodontiti e denti non salvabili.

2 DURANTE LA TERAPIA:

- Mantenere igiene orale ottimale, visite dentistiche regolari e se possibile evitare estrazioni;
- Informare sempre il dentista dell'assunzione di bifosfonati.

3 SE COMPAIONO SINTOMI (DOLORE, ESPOSIZIONE OSSEA, FISTOLE, INFEZIONI):
Contattare subito dentista e medico prescrittore per valutazione e trattamento.

C. SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON BIFOSFONATI



Bibliografia:

1. EMA: Ulteriori misure per la minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con i bifosfonati. <https://www.aifa.gov.it/-/ema-ulteriori-misure-per-la-minimizzazione-del-rischio-di-osteonecrosi-della-mandibola-mascella-con-i-bifosfonati> (ultimo accesso 31.03.2026)
2. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Versione 2.0 - Marzo 2020. <https://www.sipmo.it/versione-2-0-delle-raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-onj-farmaco-relata-e-sua-prevenzione/> (ultimo accesso 24.03.26)

9. Farmaci Utilizzati nell'Osteoporosi: Lettura dei Dati di Prescrizione dell'Ulss 6 e Ulss 9 nel Periodo 2019-2025

E. Rinaldi¹, X. Taci², L. Trentin², F. Mannucci³, U. Gallo³

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 6 Euganea

1. Obiettivo dell'analisi

Lo scopo del presente lavoro è descrivere e discutere l'impiego dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, con particolare riferimento a:

- ▶ prevalenza d'uso dei farmaci antiriassorbitivi e della vitamina D;
- ▶ tipologia di farmaci prescritti;
- ▶ aderenza e persistenza dei trattamenti.

I dati sono stati estratti dal data warehouse regionale (SAS Studio) e si riferiscono alla popolazione residente nelle ULSS 6 Euganea e ULSS 9 Scaligera, per un totale di 1,8 milioni di abitanti (38% degli abitanti della Regione Veneto).

2. Prevalenza della popolazione in trattamento con farmaci antiriassorbitivi

2.1 Metodologia utilizzata

Sono state estratte tutte le prescrizioni, riferite agli anni 2019-2025, dei seguenti farmaci antiriassorbitivi utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi (almeno 3 confezioni/anno) per bisfosfonati (M05BA), alendronato+colecalciferolo (M05BB), romosozumab (M05BX06), ormoni paratiroidei (H05AA), modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni [SERM] (G03XC).

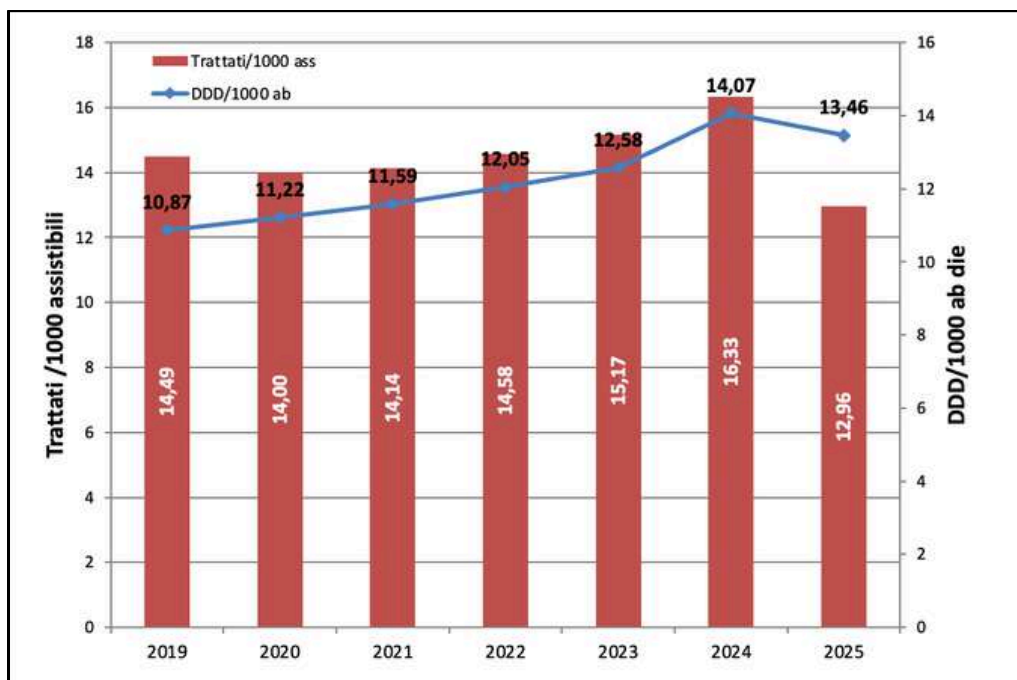
Per il denosumab (M05BX04), somministrato semestralmente, è stata considerata la prescrizione di almeno 1 confezione/anno. Per il calcolo della prevalenza è stata utilizzata la popolazione residente in ciascun anno indice (dato ISTAT). Come flussi sono stati utilizzati quelli relativi alla convenzionata, alla distribuzione per conto (DPC) e alla distribuzione diretta. L'analisi per la distribuzione per classi di età è stata effettuata solo per l'anno 2025.

2.2 Risultati e considerazioni

La prescrizione di almeno tre confezioni di farmaci antiriassorbitivi in un anno ha riguardato mediamente 14 persone su 1.000 abitanti (Figura 1), un valore sostanzialmente in linea con quello registrato a livello nazionale, come riportato nell'ultimo rapporto OsMed [1].

Anche i consumi, espressi in DDD/1.000 abitanti/die, risultano comparabili ai valori nazionali. Nel complesso, questi dati suggeriscono che, nella popolazione analizzata, le scelte terapeutiche seguono tendenze analoghe a quelle osservate a livello nazionale, senza evidenze di rilevanti eccessi o carenze nella gestione del paziente con osteoporosi.

Figura 1. Prevalenza dei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (2019-2025)



Come atteso, l'analisi stratificata per fasce di età (Tabella 1) evidenzia una distribuzione fortemente spostata verso la popolazione anziana: l'87% dei pazienti ha più di 60 anni, in linea con l'epidemiologia dell'osteoporosi come patologia età-dipendente, con particolare incidenza nelle donne dopo la menopausa.

Tabella 1. Stratificazione dei pazienti per fasce di età

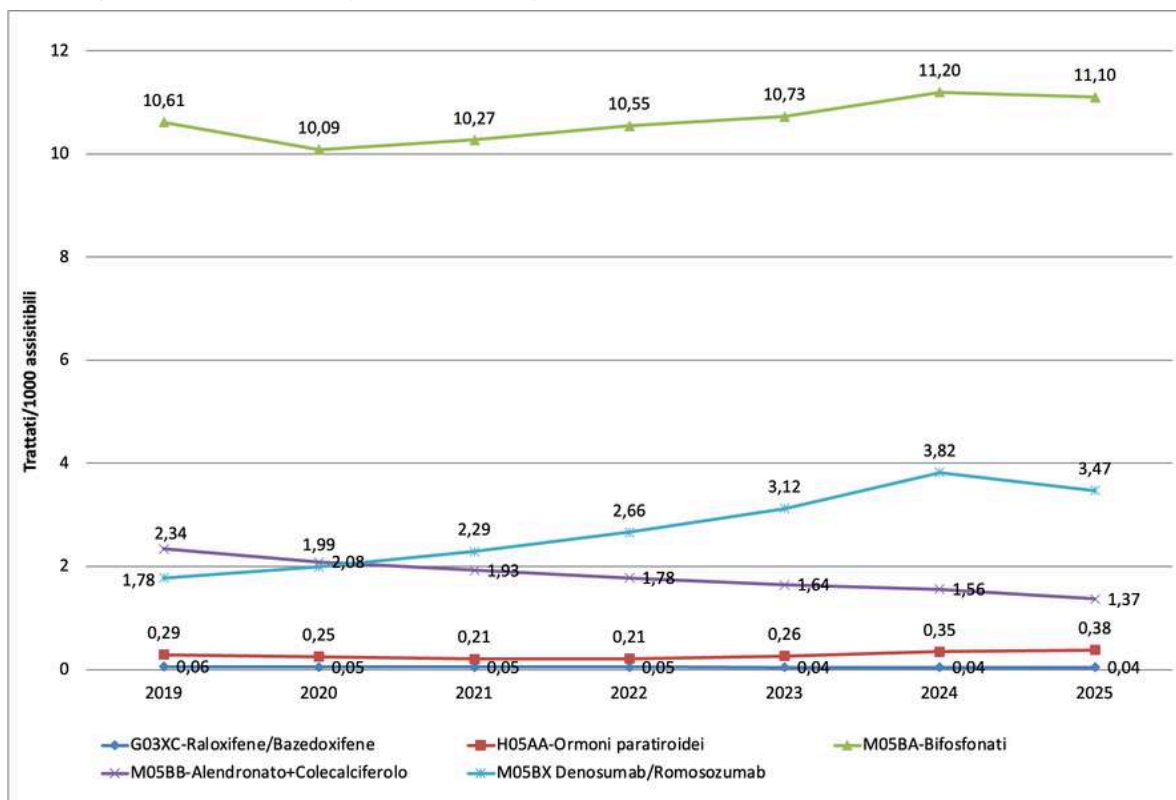
Analisi per età		
Fascia età	numero pazienti	% pazienti
<50	481	1,90%
51-60	2.761	11,20%
61-70	6.817	27,60%
71-80	8.150	33,00%
>80	6.520	26,40%

La fascia 71-80 anni rappresenta il gruppo più numeroso con 8.150 pazienti (33% del totale). Questo dato è epidemiologicamente atteso a conferma di una corretta intercettazione della popolazione a maggior rischio di frattura [2].

I dati osservati (Figura 2) confermano come i bisfosfonati, da soli o in combinazione con vitamina D, rimangano i farmaci di prima scelta nella profilassi primaria delle fratture osteoporotiche, in linea con le raccomandazioni della Nota AIFA n. 79 e con le linee guida internazionali, tra cui quelle della European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) e dell'International Osteoporosis Foundation (IOF), che ne raccomandano l'uso nei pazienti a rischio di frattura [3,4]. Il valore osservato nel nostro campione (12,5%), sostanzialmente allineato al dato nazionale riportato dall'Osmed (13%), suggerisce una buona aderenza alle linee guida e una stabilità nella pratica prescrittiva nel corso del tempo.

Per quanto riguarda i farmaci della classe M05BX (principalmente denosumab e romosozumab), utilizzati nella profilassi secondaria, la prevalenza media osservata (2,5%) evidenzia un aumento del 15% rispetto al 2019. Questo trend rispecchia quanto riportato in studi internazionali, dove questi anticorpi monoclonali stanno assumendo un ruolo crescente, soprattutto in prevenzione secondaria in pazienti con fratture multiple o in caso di intolleranza ai bisfosfonati. L'aumento della loro prescrizione potrebbe pertanto riflettere una maggiore attenzione alla prevenzione delle fratture ricorrenti e alla personalizzazione della terapia in base al profilo di rischio del paziente [3,4].

Figura 2. Prevalenza di pazienti trattati per ATC4 con farmaci antiassorbitivi (2019-2025)



Tuttavia, per quanto riguarda l'impiego di denosumab, la letteratura evidenzia un'aumentata incidenza di fratture atipiche rispetto ai bisfosfonati e, nei pazienti in emodialisi, un aumentato rischio di ipocalcemia con picco tra la 2ª e la 10ª settimana [5,6].

3. Prevalenza della popolazione in trattamento con vitamina D

3.1 Metodologia utilizzata

Sono state estratte le prescrizioni dal 2019 al 2025 (almeno 3 confezioni/anno) relative a formulazioni di vitamina D come prescrizione estemporanea (A11CC) o in associazione preconstituita con alendronato (M05BB03). Per il calcolo della prevalenza è stata utilizzata la popolazione residente in ciascun anno indice (dato ISTAT). Come flussi sono stati utilizzati quelli relativi alla convenzionata e alla distribuzione diretta.

3.2 Risultati e considerazioni

La prevalenza dei pazienti trattati con vitamina D si è ridotta del 30% a partire dal 2019 (Figura 3), anno in cui è stata introdotta la Nota n. 96 dell'AIFA, istituita principalmente per regolamentare l'appropriatezza d'uso di questo farmaco a carico del SSN [7]. A partire da tale data, il numero di trattati è passato da 58 a 40 per 1.000 assistibili, valore rimasto sostanzialmente invariato negli anni successivi. Questo dato si discosta sensibilmente da quanto riportato dall'ultimo rapporto OsMed che, a livello nazionale, evidenzia una prevalenza d'uso della vitamina D significativamente più elevata (102 trattati per 1.000 assistibili) [1].

In termini di consumo, dopo un'iniziale riduzione delle dosi prescritte a seguito dell'introduzione della Nota limitativa, si è osservato un progressivo incremento che, nel 2025, ha riportato i livelli ai valori del 2019 (77 DDD per 1.000 abitanti/die).

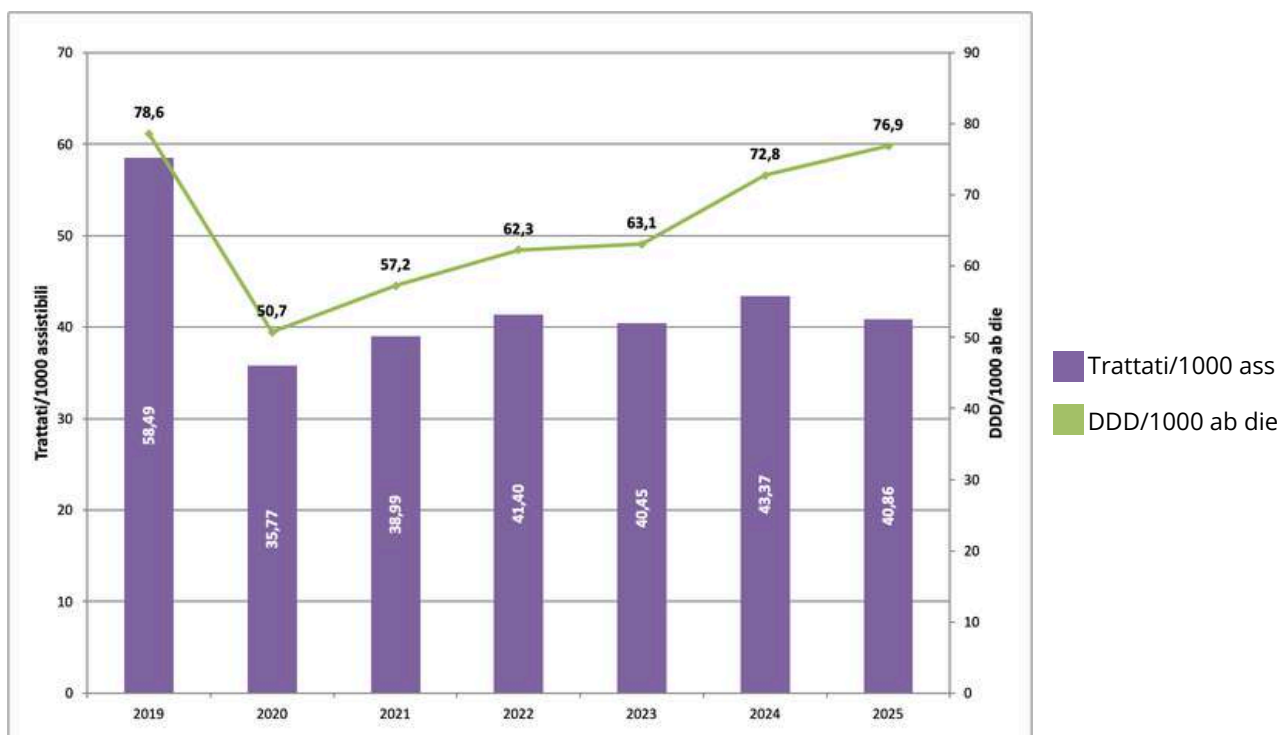
A livello internazionale, diversi studi mostrano che interventi regolatori (linee guida, restrizioni rimborsabilità) portano a una riduzione significativa dell'uso «low-value» della vitamina D. Il fatto che la prevalenza d'uso successivamente si stabilizzi e che il consumo in DDD ritorni a livelli storici è anch'esso coerente con la letteratura in quanto le linee guida concordano che la supplementazione continuativa di vitamina D resta indicata in sottogruppi specifici di pazienti con ipoavitaminosi accertata e ad alto rischio fratturativo. Questo determina un livello «strutturale» di prescrizione probabilmente ancora poco comprimibile, legato ai bisogni clinici reali [8].

4. Aderenza alla terapia con farmaci antiassorbitivi

4.1 Metodologia utilizzata

Per ciascun anno sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno ritirato almeno una confezione di uno dei seguenti farmaci: bisfosfonati, in monoterapia o in associazione (M05BA, M05BB); ranelato, denosumab o romosozumab (M05BX); ormoni paratiroidei (H05AA); modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (G03XC). Sono stati considerati aderenti alla terapia i pazienti con almeno 180 DDD/anno.

Figura 3: Prevalenza dei pazienti trattati con vitamina D (2019-2025)



4.2 Risultati e considerazioni

I risultati riportati nella Tabella 2 mostrano un livello complessivo di aderenza moderato: il 66% indica che, pur essendo la maggioranza dei pazienti aderente, una quota rilevante (circa un terzo) non raggiunge la soglia minima di esposizione terapeutica. Il dato osservato è coerente con quanto riportato nell'ultimo rapporto OsMed che riporta un valore nazionale di aderenza del 68%. Questo aspetto è clinicamente rilevante, poiché una scarsa aderenza nei trattamenti per l'osteoporosi è associata a una riduzione dell'efficacia in termini di prevenzione delle fratture.

Le differenze osservate tra le classi farmacologiche sono coerenti con le caratteristiche dei regimi terapeutici. L'aderenza pressoché completa nei pazienti trattati con denosumab o romosozumab può essere spiegata dalla modalità di somministrazione parenterale e dalla bassa frequenza di dosaggio (semestrale o mensile), che riducono il carico gestionale per il paziente e il rischio di dimenticanze. Inoltre, tali trattamenti sono spesso somministrati in contesti controllati (ad esempio, in ambito specialistico), favorendo ulteriormente la continuità terapeutica.

Tabella 2: Aderenza alla terapia con farmaci antirassorbitivi

Farmaco	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
G03XC. RALOXIFENE/BAZEDOXIFENE	75%	79%	77%	68%	70%	74%	68%
H05AA. ORMONI PARATIROIDEI	61%	56%	50%	56%	52%	58%	55%
M05BA. BIFOSFONATI	54%	58%	57%	54%	54%	54%	56%
M05BB. ALENDRONATO + COLECALCIFEROLO	62%	65%	67%	65%	62%	67%	66%
M05BX. DENOSUMAB/ROMOSOZUMAB	100%	100%	100%	100%	99%	99%	99%
MEDIA COMPLESSIVA*	62%	66%	66%	65%	65%	66%	65%

* Calcolata in modo ponderato alla popolazione esposta per ciascuna categoria di farmaci

Al contrario, la minore aderenza osservata per i bisfosfonati in monoterapia (55%) è in linea con quanto riportato in letteratura. I fattori che possono contribuire includono la somministrazione orale, spesso associata a schemi complessi (assunzione a digiuno, necessità di mantenere la posizione eretta), la comparsa di effetti collaterali gastrointestinali e una percezione meno immediata del beneficio clinico. Anche la durata prolungata del trattamento può incidere negativamente sulla persistenza [9].

Per quanto riguarda gli ormoni paratiroidei, l'aderenza più bassa va interpretata con cautela. In questo caso, infatti, il limite massimo di 24 mesi previsto dal Piano Terapeutico può determinare una sottostima dell'aderenza quando valutata su base annuale, soprattutto nei pazienti che iniziano o terminano il trattamento nel corso dell'anno di osservazione.

5. Analisi della persistenza della terapia

5.1 Metodologia utilizzata

Al fine di calcolare la persistenza nell'uso dei farmaci

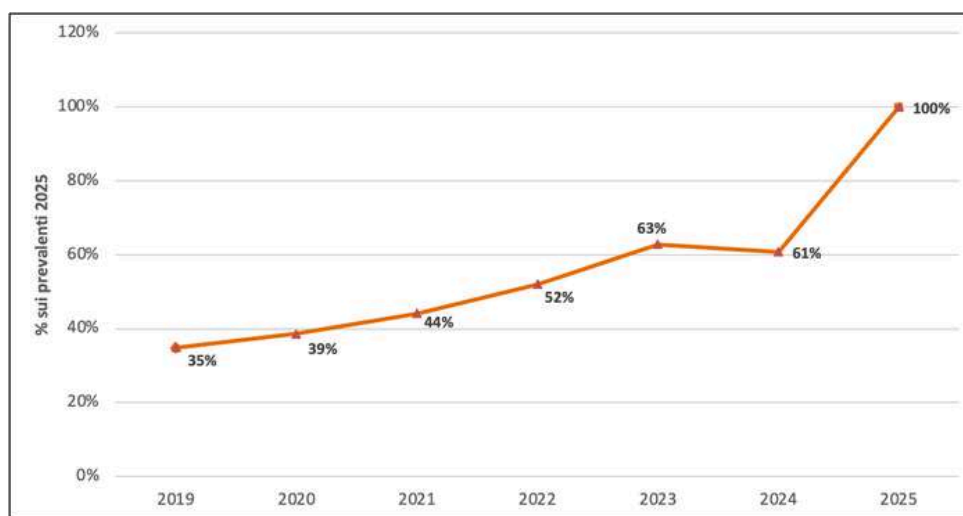
antirassorbitivi, sono stati selezionati i soggetti che, nel corso del 2025, hanno ricevuto la prescrizione di almeno due confezioni di un qualunque tipo di farmaco antirassorbitivo. Per ciascun soggetto sono state considerate continuative le terapie con i suddetti farmaci in presenza di almeno due confezioni per ciascun anno dell'intero periodo di osservazione (2019-2024).

5.2 Risultati e considerazioni

Come riportato nella Figura 4, nel 2025, per definizione della coorte, il 100% dei soggetti inclusi presentava una terapia continuativa (≥ 2 confezioni/anno). La quota di pazienti con continuità terapeutica nei periodi precedenti mostra una progressiva riduzione.

Complessivamente, solo circa un terzo dei pazienti risultava in trattamento continuativo lungo l'intero periodo di osservazione 2019-2025. Il trend evidenzia una marcata diminuzione della persistenza terapeutica all'aumentare della durata del follow-up, con una perdita particolarmente evidente già tra il 2025 e il 2024.

Grafico 4: Peristenza alla terapia con farmaci antiriassorbitivi



I risultati evidenziano una ridotta persistenza a lungo termine della terapia con farmaci antiriassorbitivi. Sebbene tutti i soggetti inclusi risultino in trattamento nel 2025, già nell'anno precedente si osserva una significativa riduzione della continuità terapeutica, suggerendo la presenza di interruzioni precoci o di un utilizzo non costante dei farmaci.

Il progressivo calo osservato negli anni precedenti è coerente con quanto riportato in letteratura, dove è noto che la persistenza ai trattamenti per l'osteoporosi tende a diminuire nel tempo. Tale fenomeno può essere attribuito a diversi fattori, tra cui la complessità dei regimi

terapeutici (in particolare per i bisfosfonati orali), la comparsa di effetti collaterali, la lunga durata delle terapie e la natura asintomatica della patologia, che può ridurre la percezione del beneficio da parte del paziente.

Dal punto di vista metodologico, l'analisi rappresenta una coorte retrospettiva ancorata al 2025; pertanto, i pazienti che risultano in trattamento negli anni più remoti costituiscono un sottogruppo selezionato, verosimilmente caratterizzato da maggiore aderenza o da un profilo clinico più severo. Questo aspetto può contribuire a spiegare la progressiva riduzione osservata.

KEY MESSAGES




Bibliografia:

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia (2024). Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/3159201/AIFA_Rapporto_OsMed_2024.pdf (ultimo accesso 22.03.2026)
2. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM et al. The epidemiology of osteoporosis. Br Med Bull. 2020; 1: 105-117.
3. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Disponibile al sito: www.esceo.org (ultimo accesso 22.03.2026)
4. International Osteoporosis Foundation (IOF). Disponibile al sito: www.osteoporosis.foundation (ultimo accesso 22.03.2026)
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota informativa importante su denosumab. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-denosumab (ultimo accesso 22.03.2026)
6. Denosumab: severe, even fatal, hypocalcemia. Prescrire International 2025; 274: 246
7. Determina AIFA del 22 ottobre 2019. Istituzione della Nota AIFA 96 relativa alla prescrizione, a carico del SSN, dei farmaci indicati per la prevenzione ed il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni). G.U. n. 252 del 26.10.2019
8. Zemp J. et al. A systematic review of evidence-based clinical guidelines for vitamin D screening and supplementation over the last decade. Archives of Public Health. 2025; 83: 221.
9. Fatoye F. et al. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. BMJ Open. 2019; 4: e027049.

10. Reazioni avverse gravi per i farmaci della Nota 79

L. Donà - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Parma
 E. Draghi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - Aulss 6 Euganea
 S. Opri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - Aulss 9 Scaligera



CARDIOVASCOLARE

Fibrillazione atriale	Zoledronato
Infarto miocardico	Romozosumab Bazedoxifene
Edema	Risedronato
Ipotensione ortostatica	Teriparatide Abaloparatide
Sincope	Teriparatide




GASTROINTESTINALE

Esofagite/ ulcera/lesione esofagea ulcera gastrica	Alendronato Ibandronato
--	----------------------------




RESPIRATORIO

Dispnea	Zoledronato
Embolia polmonare	Bazedoxifene Raloxifene



NERVOSO

Evento cerebrovascolare	Romozosumab Raloxifene
-------------------------	---------------------------




DERMATOLOGICO

Rash Cellulite	Denosumab
-------------------	-----------




MUSCOLO-SCHELETRICO

Osteonecrosi mandibola	Zoledronato, Ibandronato, Risedronato, Denosumab
Frattura atipica femore	Denosumab
Dolore osseo/Mialgia/Artralgia	Zoledronato, Ibandronato, Risedronato, Denosumab



ENDROCINO-METABOLICO

Ipocalcemia	Zoledronato Denosumab Romozosumab
Ipercalcemia	Teriparatide Abaloparatide




IMMUNOLOGICO

Reazioni di ipersensibilità	Alendronato, Risedronato Romozosumab
Anafilassi	Denosumab, Teriparatide
Infezioni gravi	Denosumab



TROMBOEMBOLICO

TVP TEV	Raloxifene, Bazedoxifene
------------	-----------------------------



RENALE

Insufficienza renale acuta ↑ Creatinina	Zoledronato
Nefrolitiasi	Risedronato

11. Reazioni avverse comuni per i farmaci della Nota 79

L. Donà - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Parma
 E. Draghi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - Aulss 6 Euganea
 S. Opri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - Aulss 9 Scaligera

GASTROENTERALE



Principio Attivo	Dolore addominale	Stipsi	Diarrea	Nausea	Vomito	Dispepsia
Abaloparatide	X		X	X		
Alendronico	X	X	X			X
Denosumab	X	X				
Ibandronico	X		X	X		X
Risedronico	X	X	X	X		X
Teriparatide				X		
Zoledronico	X		X	X	X	

MUSCOLO-SCHELETRICO



Principio Attivo	Artralgia	Spasmi muscolari	Dolore muscolo-scheletrico
Abaloparatide	X		X
Bazedoxifene		X	
Denosumab	X		X
Ibandronico	X		X
Raloxifene		X	
Risedronico			X
Romosozumab	X		
Teriparatide	X		
Zoledronico	X		X

NERVOSO



Principio Attivo	Cefalea	Vertigini/capogiri	Astenia/sonnolenza
Abaloparatide	X		
Alendronico	X		
Bazedoxifene			X
Ibandronico	X		
Romosozumab	X		
Zoledronico	X	X	X



ENDROCINO-METABOLICO



Principio Attivo	Ipercalcemia	Vampate
Abaloparatide	X	
Bazedoxifene		X
Raloxifene		X

CUTANEO



Principio Attivo	Eruzioni cutanee	Reazioni sede iniezione
Abaloparatide		X
Bazedoxifene	X	
Risedronico	X	

ALTRO



Principio Attivo	Infezioni vie respiratorie	Infezioni vie urinarie	Edema periferico
Bazedoxifene			X
Denosumab	X	X	
Ibandronico	X		

PILLOLE DALLA LETTERATURA

Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation

Lemesle G. et al. N Engl J Med 2025; 393: 1578-88

Nei pazienti portatori di stent coronarico che necessitano di un anticoagulante orale (OAC) a lungo termine, l'associazione di ASA rispetto alla sola terapia orale con OAC è in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori senza determinare un incremento clinicamente significativo del rischio emorragico?

Disegno, popolazione e outcome



Disegno:

Studio clinico di superiorità, multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Sono stati coinvolti **51 centri francesi**.



Criteri di inclusione:

- Pazienti di età ≥ 18 anni, con Sindrome Coronarica Cronica (SCC), in trattamento con OAC.
- Portatori di stent + caratteristiche residue di alto rischio di eventi aterotrombotici:

PCI durante una Sindrome Coronarica Acuta (SCA) che prevede il posizionamento di >1 stent da >6 mesi

PCI >6 mesi extra SCA ma con fattori di rischio cardiovascolare (DM, malattia multivasale, IRC, precedente trombosi dello stent, arteriopatia periferica, PCI complessa)

OUTCOME PRIMARIO DI EFFICACIA:

Outcome **composito di eventi cardiovascolari maggiori**: morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione coronarica non pianificata, embolia sistemica o ischemia acuta degli arti inferiori.



ENDPOINT DI SICUREZZA:

Gli endpoint includevano sanguinamenti maggiori secondo i criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Risultati

Caratteristiche della popolazione inclusa:



- Età media 71,7 anni, prevalentemente maschi (85,3%);
- storia di infarto miocardico (72,1 %); PCI con un intervallo mediano di tre anni tra l'ultima PCI e l'arruolamento; PCI tra i 6 e i 12 mesi (27,7%)
- Ipertesi (68,8%), diabetici (37,4%), anamnesi di dislipidemia (70,6%), fumatori (10,7%).
- La terapia con OAC era stata prescritta per FA nell'89% dei pazienti e il punteggio mediano CHA2DS2-VASc era pari a 4 (intervallo interquartile, da 3,0 a 5,0).
- OAC utilizzati nell'89,7% dei pazienti (62,2% apixaban, 24,7% rivaroxaban, 2,9% dabigatran).
- Strato A: 67,7% in trattamento con OAC - Strato B: 32,3% non riceveva alcuna terapia antiaggregante piastrinica.

Endpoint di efficacia e sicurezza:

EFFICACIA:

L'outcome primario si è verificato in 73 pazienti (16,9%) trattati con aspirina e in 53 pazienti (12,1%) con placebo (HR aggiustato = 1,53; 95%: 1,07-2,18; P=0,02)

SICUREZZA:

Il sanguinamento maggiore secondo ISTH si è verificato in 44 pazienti (10,2%) trattati con aspirina e in 15 pazienti (3,4%) con placebo (HR aggiustato=3,35; 95% IC: 1,87-6,00; P<0,001).



Il protocollo prevedeva un follow-up di 24-48 mesi (max 48) per catturare eventi ischemici/bleeding in CCS ad alto rischio. Il trial è stato **interrotto precocemente**, per eccesso di mortalità nel gruppo ASA, su raccomandazione Data Safety Monitoring Board.

Conclusione degli autori



Nei pazienti con SCC ad alto rischio aterotrombotico che assumevano un anticoagulante orale, l'aggiunta di aspirina ha comportato un rischio maggiore di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, embolia sistemica, rivascolarizzazione coronarica o ischemia acuta degli arti rispetto al placebo, nonché un rischio maggiore di morte per qualsiasi causa e di emorragia grave.

Commenti ai risultati

Punti di forza



1. **Randomizzazione**: Randomizzazione centralizzata e ben bilanciata che garantisce gruppi comparabili.
2. **Tripla cecità**: Mascheramento completo di pazienti, ricercatori e valutatori che riduce i bias.
3. **Scelta degli outcome**: Endpoint clinici maggiori e "hard", affidabili e clinicamente rilevanti.
4. **Dimensioni campionarie**: Studio progettato con adeguata potenza e follow-up coerente, seppur interrotto precocemente.
5. **Analisi intention-to-treat**: Analisi robuste e coerenti tra ITT e per-protocol.
6. **Analisi statistica**: Metodologia avanzata e appropriata al contesto multicentrico e alla mortalità osservata.
7. **Interruzione precoce della ricerca**: Stop anticipato giustificato da un chiaro e significativo segnale di danno.
8. **Conflitti di interesse**: Finanziamento dichiarato con assenza di interferenze nello studio.



Punti di debolezza

1. **Missing data**: Presenza non trascurabile di dati mancanti, leggermente maggiore nel gruppo ASA, con possibile rischio di bias.
2. **Perdite al follow-up**: Elevato tasso di drop-out (~28%), molto superiore al previsto, che riduce la solidità della validità interna.

VS



Autori: Battaglia A.¹, Bazzani D.², Joppi R.³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale; 2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9, 3. UOC Servizio Farmaceutico Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente

Aspirina nei pazienti con sindrome coronarica cronica sottoposti a terapia anticoagulante orale



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation

G. Lemesle,^{1,4} R. Didier,⁵⁻⁷ P.G. Steg,^{4,8-10} T. Simon,^{4,9,11-13} G. Montalescot,^{11,14-16}
N. Danchin,^{4,17} C. Bauters,^{1,3,18} D. Blanchard,¹⁹ C. Bouleti,^{20,21} D. Angoulvant,²²⁻²⁴
S. Andrieu,²⁵ G. Vanzetto,²⁶ M. Kerneis,¹⁴ V. Decalf,²⁷ E. Puymirat,^{8,19,28}
D. Mottier,^{6,7,29,30} A. Diallo,^{12,16,31-33} E. Vicaut,^{12,16,31-33} M. Gilard,⁵⁻⁷ and G. Cayla,^{16,34,35}
for the AQUATIC Trial Investigators*

Autori: A. Battaglia¹, D. Bazzani², R. Joppi³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina Generale

2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

3. UOC Servizio Farmaceutico Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

Quesito clinico

Nel contesto della prevenzione secondaria nei pazienti con sindrome coronarica cronica (SCC) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI), l'acido acetilsalicilico (ASA) ha storicamente rappresentato un cardine terapeutico. Parallelamente, la crescente prevalenza della fibrillazione atriale in questa popolazione ha determinato un aumento dei pazienti con indicazione permanente a terapia anticoagulante orale (OAC).

In tale scenario si pone un quesito clinico di particolare rilevanza: **nei pazienti portatori di stent coronarico che necessitano di OAC a lungo termine, l'associazione di ASA rispetto alla sola terapia orale è in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori senza determinare un incremento clinicamente significativo del rischio emorragico?**

Popolazione, disegno del trial, outcome

Lo studio AQUATIC è un trial di fase 3, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo ed è basato su una ipotesi di superiorità.

il trial è stato condotto in 51 Centri francesi; sono stati inclusi nello studio pazienti di età >18 anni, con SCC, che avevano subito una procedura di stent oltre sei mesi prima dell'inclusione nella ricerca, presentavano caratteristiche residue di alto rischio di eventi aterotrombotici ed erano in trattamento con terapia anticoagulante orale (anticoagulanti orali diretti oppure antagonisti della vitamina K).

L'elevato rischio aterotrombotico residuo era definito come segue:

- anamnesi di PCI durante una Sindrome Coronarica Acuta (SCA) che prevede il posizionamento di >1 stent da >6 mesi;
- anamnesi di PCI da >6 mesi al di fuori del contesto di SCA ma con fattori di rischio cardiovascolare (diabete, malattia multivasale, insufficienza renale cronica, precedente trombosi dello stent, arteriopatia periferica, PCI complessa).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere aspirina (100 mg una volta al giorno) o placebo. La randomizzazione è stata eseguita in blocchi permutati di quattro, utilizzando un'interfaccia web-based, con stratificazione in base al sito sperimentale, al tipo di OAC utilizzato (anticoagulante orale diretto o antagonista della vitamina K) e al regime antitrombotico basale al momento dell'inclusione (strato A o strato B).

I pazienti, precedentemente trattati con un anticoagulante orale e un singolo agente antiaggregante piastrinico (strato A), sono stati assegnati in modo casuale a continuare ad assumere l'antiaggregante, a condizione che fosse aspirina, o a interromperne l'assunzione, mentre i pazienti, precedentemente trattati con il solo anticoagulante orale (strato B) sono stati assegnati, in modo casuale, ad iniziare la terapia con aspirina o a non iniziarla.

L'endpoint primario di efficacia era un composito di eventi cardiovascolari maggiori (MACE): morte cardiovascolare,

infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione coronarica non pianificata, embolia sistemica o ischemia acuta degli arti inferiori.

Gli *endpoint di sicurezza* includevano sanguinamenti maggiori secondo i criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Il calcolo del sample size (target: 2000 soggetti) era stato effettuato ad una potenza dell'80% e a una confidenza del 95% prevedendo nel gruppo di intervento a 24 mesi di follow-up una riduzione del 25% del rischio atteso di endpoint primario e un tasso di abbandono pari al 5%.

L'analisi di efficacia primaria è stata condotta secondo il principio Intention-To-Treat (ITT). Il modello statistico utilizzato (analisi di sopravvivenza) è un marginal **Cox frailty model**. Un **Cox standard** assume che tutti i pazienti siano indipendenti e che il rischio dipenda solo dalle loro caratteristiche individuali osservate, mentre un **Cox con frailty** aggiunge un effetto casuale di cluster per tenere conto del fatto che pazienti dello stesso centro possano condividere un rischio simile dovuto a fattori non osservati comuni.

L'analisi sulla sicurezza è stata condotta secondo gli stessi criteri utilizzati per l'analisi di efficacia degli endpoint primari.

Le visite sono state programmate ogni 6 mesi, mentre il follow-up era stato programmato per una durata minima di 24 mesi e si è prolungato da 24 a 48 mesi a seconda del momento di arruolamento.

Risultati principali del trial

I pazienti sono stati inclusi nello studio tra maggio 2020 e aprile 2024. Complessivamente, sono stati randomizzati 872 pazienti con SCC in OAC; 433 soggetti sono stati assegnati al trattamento con ASA (100 mg/die), continuando la terapia con OAC (gruppo aspirina), mentre 439 pazienti sono stati assegnati al trattamento con placebo continuando la terapia con OAC (gruppo placebo).

L'età media dei pazienti era di 71,7 anni, l'85,3% era di sesso maschile e il 72,1% aveva una storia di infarto miocardico. Tutti i pazienti avevano una storia di PCI, con un intervallo mediano di tre anni tra l'ultima PCI e l'arruolamento; il 27,7% dei pazienti era stato sottoposto all'ultimo intervento di PCI tra i 6 e i 12 mesi prima dell'inclusione nel trial.

Il 68,8% della popolazione era ipertesa, il 37,4% era diabetica, il 70,6% avevano ricevuto un'anamnesi di dislipidemia e il 10,7% era un fumatore al momento dell'arruolamento.

La terapia con OAC era stata prescritta per fibrillazione atriale nell'89% dei pazienti e il punteggio mediano CHA2DS2-VASc era pari a 4 (intervallo interquartile, da 3,0 a 5,0).

Gli anticoagulanti orali diretti sono stati utilizzati nell'89,7% dei pazienti (il 62,2% ha ricevuto apixaban, il 24,7% rivaroxaban e il 2,9% dabigatran).

All'inizio dello studio, il 67,7% dei pazienti riceveva una terapia antiaggregante piastrinica singola (strato A) e il 32,3% non riceveva alcuna terapia antiaggregante piastrinica (strato B).

Risultati di efficacia

L'outcome primario si è verificato in 73 pazienti (16,9%) del gruppo trattato con aspirina e in 53 pazienti (12,1%) del gruppo placebo (HR aggiustato = 1,53; 95%: 1,07-2,18; P=0,02)

Il decesso per qualsiasi causa si è verificato in 58 pazienti (13,4%) del gruppo trattato con aspirina e in 37 pazienti (8,4%) nel gruppo placebo (HR aggiustato =1,72; 95% IC: 1,14-2,58; P = 0,01).

La morte cardiovascolare si è verificata in 33 pazienti (7,6%) del gruppo trattato con aspirina e in 19 pazienti (4,3%) nel gruppo placebo (HR aggiustato =1,90; 95% IC: 1,07-3,35).

Eventi aterotrombotici si sono verificati in 46 pazienti (10,6%) del gruppo trattato con aspirina e in 40 pazienti (9,1%) del gruppo placebo (HR aggiustato=1,27; 95% IC: 0,83-1,95).

Risultati di sicurezza

La popolazione oggetto dell'analisi di sicurezza era rappresentata da 866 pazienti. Il sanguinamento maggiore secondo i criteri ISTH (il principale endpoint secondario di sicurezza) si è verificato in 44 pazienti (10,2%) nel gruppo trattato con aspirina e in 15 pazienti (3,4%) nel gruppo placebo (HR aggiustato=3,35; 95% IC: 1,87-6,00; P<0,001).

Conclusioni degli autori

Nei pazienti con SCC ad alto rischio aterotrombotico che assumevano un anticoagulante orale, l'aggiunta di aspirina ha comportato un rischio maggiore di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, embolia sistemica, rivascolarizzazione coronarica o ischemia acuta degli arti rispetto al placebo, nonché un rischio maggiore di morte per qualsiasi causa e di emorragia grave.

Finanziamento dello studio

Lo studio AQUATIC è stato finanziato dal Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) del Ministero della Salute francese e ha inoltre ricevuto un finanziamento da parte della Bayer Healthcare, nell'ambito di un supporto alla ricerca clinica indipendente



PUNTI DI FORZA

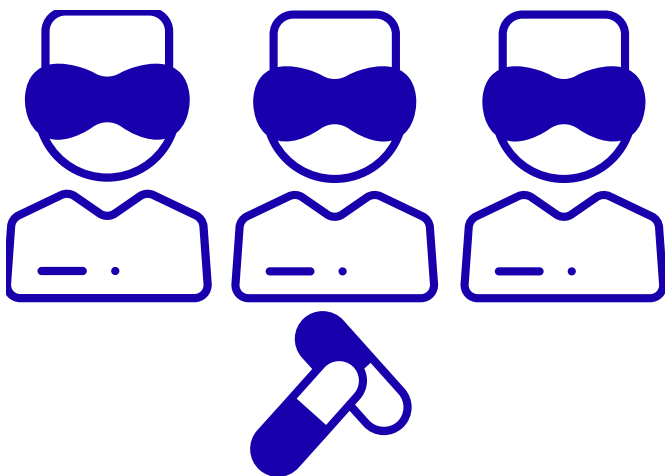
QUALITA' DELLA RANDOMIZZAZIONE

La sequenza dei numeri random è stata generata con un algoritmo gestito da uno statistico indipendente. La randomizzazione (stratificata per centro, tipo di anticoagulante e regime antitrombotico di base) è stata gestita a livello centrale e implementata attraverso una interfaccia web, garantendo in tal modo un adeguato mascheramento dell'allocation.

Il bilanciamento risulta sostanzialmente buono ad eccezione per una maggior frequenza di ipertesi (+2.55%) e di arteriopatia periferica pregressa (+3.2%) nei pazienti assegnati al braccio sperimentale e ad una maggior frequenza di stroke pregresso (+3.3%) nel gruppo di controllo.

TRIPLA CECITA'

Il farmaco e il placebo avevano aspetto sovrapponibile (cecità del paziente e del ricercatore); le situazioni di emergenza che avessero richiesto *unblinding* sono state stabilite con chiarezza nel protocollo. Anche i valutatori (*Clinical Event Committee*) non erano a conoscenza del braccio a cui erano stati assegnati i pazienti. Le condizioni di cecità risultano robuste, con *adjudication* indipendente.



SCelta DEGLI OUTCOME

Gli endpoint decisi per questa ricerca sono eventi clinici "maggiori": morte CV, MI, stroke, embolia sistemica, rivascolarizzazioni coronariche, embolie sistemiche, eventi aterotrombotici, ischemia limbica acuta, mortalità per tutte le cause. Inoltre, sono tutti **outcome "hard"**, ossia con scarsa probabilità di bias di misurazione.

L'utilizzo di un endpoint *physician driven* (rivascolarizzazioni coronariche) come sottocomponente dell'endpoint primario comporterebbe alto rischio di performance bias in caso di precoce perdita di cecità. Tuttavia, data la natura degli interventi testati, non esistono in questo trial elementi a sostegno di una scelta differenziale nei due bracci di questa procedura.

Il braccio di intervento risulta gravato di maggior mortalità generale e cardiovascolare, e il risultato è coerente con la direzione di quasi tutti gli endpoint cardiovascolari.

DIMENSIONI CAMPIONARIE

Gli autori hanno previsto di arruolare 2000 pazienti prevedendo a) una riduzione relativa di rischio nel braccio di intervento a 24 mesi pari al 25% rispetto ai controlli b) una potenza statistica dell'80% c) una confidenza del 95% di risultati non casuali relativi ad una lunghezza del *follow-up* pari a 24-48 mesi e) una perdita al *follow-up*, complessiva, pari al 5%. Pertanto, il trial era concepito come studio a medio-lungo termine, coerente con la patologia considerata (SCC), con gli obiettivi di prevenzione secondaria prescelti e con la valutazione del rapporto rischio/efficacia del trattamento.

In realtà (vedi più avanti) lo studio è stato interrotto precocemente, con un *follow-up* mediano pari a 2.2 anni. Ciò significa che più o meno metà dei pazienti non ha raggiunto la durata minima programmata.

ANALISI INTENTION TO TREAT

Gli autori hanno condotto un'analisi primaria *intention-to-treat*, includendo tutti i pazienti randomizzati nel gruppo di assegnazione iniziale, e hanno eseguito un'analisi *per-protocol* (PP), come analisi di sensibilità, escludendo i soggetti con deviazioni maggiori dal protocollo.

La coerenza dei risultati tra ITT e PP supporta la robustezza direzionale dell'effetto osservato. Tuttavia, né l'analisi ITT né quella PP possono compensare l'elevata perdita di pazienti al *follow-up* e le criticità di conduzione del trial, che rappresentano un limite indipendente della validità interna (vedi oltre).

ANALISI STATISTICA

Per l'analisi degli endpoint time-to-event gli autori hanno utilizzato un modello di Cox con termine di frailty, che estende il modello di Cox standard introducendo un effetto casuale che tenga conto dell'eterogeneità non osservata tra i soggetti o tra i centri.

In pratica, il modello consente di correggere per una correlazione *intracluster* (ad esempio tra pazienti arruolati nello stesso centro) evitando una sottostima della variabilità e intervalli di confidenza eccessivamente ottimistici. L'approccio di *frailty* è quindi appropriato in studi multicentrici come AQUATIC, in cui è plausibile che il rischio di evento non sia omogeneo tra i diversi centri o sottopopolazioni.

I diversi endpoint cardiovascolari sono stati analizzati utilizzando modelli a rischi competitivi, trattando la morte come evento competitivo. Questa scelta è metodologicamente appropriata, in particolare in un contesto caratterizzato da un eccesso di mortalità, e rafforza la valutazione complessiva di adeguatezza concettuale dell'analisi statistica.

Il punto non è banale. I modelli standard di analisi della sopravvivenza, come il modello di Cox convenzionale, si basano sull'assunzione che i soggetti censorizzati escano dal *follow-up* in modo non informativo. Tale presupposto viene chiaramente violato quando si verifica un numero non trascurabile di decessi. Infatti, un paziente censorizzato, perché deceduto non è semplicemente un "perso al follow-up", ma è un soggetto che non potrà mai più manifestare l'endpoint cardiovascolare in esame.

L'adozione di modelli a rischi competitivi consente di tenere conto esplicitamente di questa condizione, evitando una sovrastima dell'incidenza degli eventi cardiovascolari e fornendo stime più realistiche e interpretabili dell'effetto del trattamento. In questo senso, la scelta analitica operata dagli autori appare non solo tecnicamente corretta, ma particolarmente pertinente alla luce del profilo di mortalità osservato nel trial.

Un altro elemento che è necessario rimarcare in questa sezione riguarda la valutazione della significatività statistica degli outcome, che ha seguito una strategia di *alpha spending* predefinita, basata su una procedura gerarchica (*hierarchical testing*). Ciò significa, che in presenza di più endpoint, l'errore di tipo I complessivo è stato controllato assegnando l'intero livello di significatività ($\alpha=0.05$, *two-sided*) all'endpoint primario; solo in caso di significatività di quest'ultimo, l'*alpha* veniva "speso" in sequenza sugli endpoint secondari secondo un ordine prestabilito.

Qualora un endpoint della gerarchia non risultasse significativo, i test successivi venivano considerati esclusivamente esplorativi, con stime riportate senza inferenza formale.

Questo approccio consente di controllare il rischio di falsi positivi senza ricorrere a correzioni conservative globali e risulta appropriato in trial con endpoint multipli clinicamente ordinati.

INTERRUZIONE PRECOCE DELLA RICERCA

Il protocollo prevedeva un followup di 24–48 mesi (max 48) per catturare eventi ischemici/bleeding in SCC ad alto rischio. Tuttavia, il trial è stato interrotto precocemente, per eccesso di mortalità nel gruppo ASA, su raccomandazione *Data Safety Monitoring Board* (DSMB).

Gli autori hanno riportato un *follow-up* mediano di circa 2.2 anni, il che implica che circa il 50% dei pazienti non ha superato la durata minima pianificata. Tuttavia, il numero esatto di soggetti che ha raggiunto o superato i 24 mesi di *follow-up* non è riportato. Ciò rappresenta una limitazione nella valutazione della qualità del *follow-up*.

L'interruzione precoce di una ricerca viene trattata generalmente come "punto di debolezza" ma in questo caso merita una attenta riflessione in quanto la situazione è molto particolare. In questo caso, lo studio è stato interrotto per danno, con un incremento di mortalità del 72% (HR = 1.72), cioè per un danno clinicamente rilevante, biologicamente plausibile e statisticamente robusto.

Dal punto di vista del DSMB non interrompere sarebbe stato difficilmente giustificabile dal punto di vista etico.

Naturalmente, l'analisi di 872 pazienti sui 2000 pianificati dal protocollo indebolisce la potenza statistica programmata ex-ante. Tuttavia, la potenza non è una proprietà "a priori" del protocollo in quanto non è funzione solo della numerosità del campione ma anche della dimensione osservata dell'effetto. A fronte della riduzione relativa di rischio di - 25% pianificata nel calcolo del sample size per l'outcome primario, si è osservato nel braccio di intervento un ribaltamento di +53% dello stesso rischio. In altre parole, lo studio è stato interrotto quando aveva già "vinto" la battaglia inferenziale, non prima: non siamo in un contesto di fragilità statistica, ma di segnale ampio.

In conclusione, l'interruzione precoce del trial AQUATIC, motivata da un incremento sostanziale e clinicamente rilevante della mortalità nel gruppo ASA, appare metodologicamente ed eticamente appropriata.

CONFLITTI DI INTERESSE

Lo studio AQUATIC è stato finanziato dal Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) del Ministero della Salute francese e ha inoltre ricevuto un finanziamento da parte della Bayer, nell'ambito di un supporto alla ricerca clinica indipendente. Gli autori dichiarano che lo sponsor pubblico e quello privato non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta e analisi dei dati, nell'interpretazione dei risultati né nella decisione di pubblicazione.



PUNTI DI DEBOLEZZA

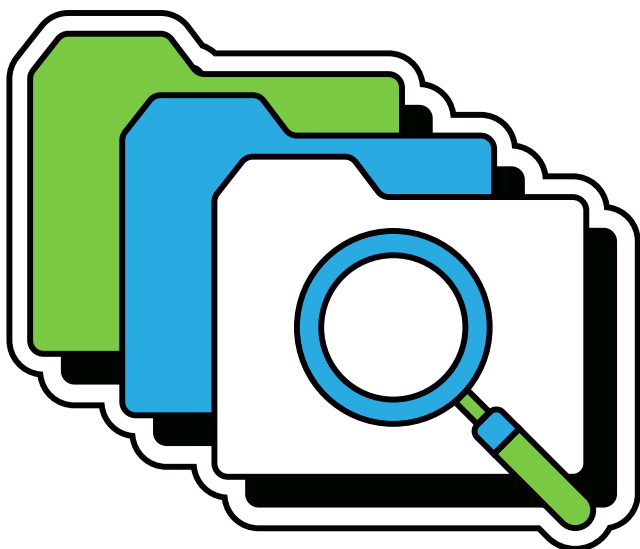
MISSING DATA

I dati esaminati evidenziano una percentuale molto rilevante di *missing data* (intorno all'8% per tutti gli endpoint): 9.7%, nel braccio di intervento e del 7.1% nel braccio di controllo.

Gli autori hanno riconosciuto e analizzato in modo esplicito il problema dei dati mancanti, documentando una quota di *missing outcome* non trascurabile e moderatamente diversa tra i gruppi, con un rischio di *missingness* di circa il 37% più elevato nel braccio ASA.

Sebbene non esista una soglia universalmente accettata di *missingness* "critica", una perdita differenziale potrebbe teoricamente introdurre attrition bias e compromettere l'equilibrio prognostico creato dalla randomizzazione.

Tuttavia, la robustezza delle analisi di sensibilità che mostrano risultati coerenti per direzione ed entità dell'effetto, rende improbabile che la *missingness* differenziale rappresenti la principale spiegazione del danno osservato.



PERDITE AL FOLLOW-UP

Gli autori in sede di protocollo avevano programmato 24-48 mesi di follow-up e una perdita complessiva di pazienti (drop-outers) pari al 5% dei soggetti arruolati.

In realtà pur in presenza di una interruzione precoce del trattamento le perdite al follow-up sono state quasi sei volte maggiori.

Infatti, su 872 randomizzati solo 629 hanno completato il follow-up, il che corrisponde ad un drop-out del 27.8%: 310/433 (drop-out: 28.4%) nel gruppo di intervento e 319/439 (drop-out: 27.3%) nel braccio di controllo.

Sebbene le percentuali siano simili tra i bracci, l'entità assoluta delle perdite è assai elevata per un trial cardiovascolare randomizzato e potrebbe aver introdotto instabilità prognostica nel corso del follow-up.

Gli autori non hanno discusso esplicitamente l'elevata proporzione di pazienti che non hanno completato il *follow-up*, ma si sono limitato all'analisi dettagliata dei dati mancanti sugli outcome (vedi sopra sezione missing data). Tuttavia, è necessario sottolineare che la *missingness* e il drop-out sono problemi assolutamente distinti.

Nel primo caso il paziente resta nello studio, ma alcune variabili, o outcome, non sono osservati; al contrario, il drop-out (perdita al *follow-up*) definisce pazienti persi definitivamente (con *follow-up* interrotto per cause ignote).

L'elevata proporzione di pazienti che non hanno completato il *follow-up* (~28%), distinta concettualmente e operativamente dal problema dei dati mancanti sugli outcome, solleva perplessità importanti sulla qualità della conduzione del trial. Tale criticità, non discussa esplicitamente dagli autori, si aggiunge al problema dei missing data e rappresenta una vulnerabilità rilevante della validità interna, non correggibile mediante tecniche di imputazione.

CONCLUSIONI

Il trial AQUATIC affronta una questione clinicamente rilevante e tuttora dibattuta, ovvero il beneficio netto dell'aggiunta di acido acetilsalicilico (ASA) alla terapia anticoagulante orale nei pazienti con SCC.

Dal punto di vista del disegno sperimentale, lo studio presenta numerosi elementi di solidità: una randomizzazione adeguata e centralizzata, un efficace mascheramento triplo, la scelta di outcome clinici maggiori e, sostanzialmente, "hard", nonché un impianto analitico coerente che include analisi IT, PP e analisi di sensibilità avanzate per la gestione dei dati mancanti.

I risultati principali mostrano in modo consistente un aumento degli eventi avversi nel braccio ASA, con un incremento clinicamente e statisticamente significativo dell'endpoint primario, della mortalità per tutte le cause e, in modo particolarmente marcato, dei sanguinamenti maggiori. La coerenza direzionale del danno su molteplici outcome cardiovascolari e di sicurezza, unitamente alla significatività clinica degli intervalli di confidenza degli outcome considerati nell'*alpha error spending* rende poco plausibile che tali risultati siano attribuibili a fluttuazioni casuali o a un semplice artefatto statistico.

Inoltre, l'interruzione precoce del trial, spesso considerata automaticamente un elemento di debolezza, appare in questo contesto metodologicamente ed eticamente appropriata, essendo motivata da un segnale di danno ampio, biologicamente plausibile e clinicamente rilevante. Sebbene la numerosità pianificata non sia stata raggiunta, la dimensione dell'effetto osservato e la stabilità dei risultati durante le analisi di sensibilità suggeriscono che il proseguimento dello studio difficilmente avrebbe modificato le conclusioni principali.

Tuttavia, la validità interna dello studio risulta significativamente indebolita da probabili criticità di conduzione.

In particolare, l'elevata proporzione di pazienti che non hanno completato il follow-up (~28%), di gran lunga superiore al tasso previsto dal protocollo e ai dati riportati da altre ricerche in campo cardiovascolare, rappresenta una vulnerabilità rilevante.

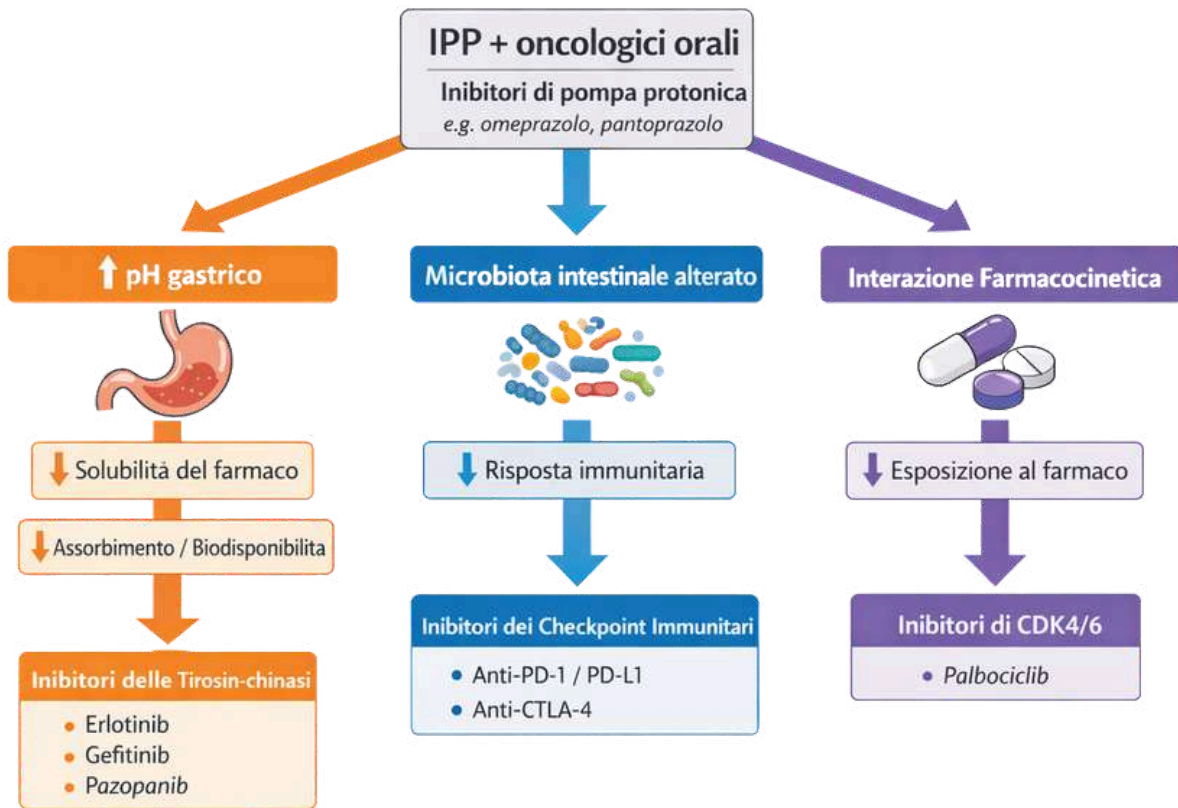
Questo problema, distinto concettualmente, e operativamente, dalla presenza di dati mancanti sugli outcome, riflette limiti nei processi di conduzione della ricerca e di gestione del follow-up che non possono essere corretti mediante tecniche statistiche. La mancata discussione esplicita di tale aspetto da parte degli autori costituisce una lacuna importante nella valutazione complessiva della qualità dello studio.

In conclusione, il trial AQUATIC fornisce evidenze convincenti di un profilo di rischio sfavorevole associato all'aggiunta di ASA nei pazienti con SCC in trattamento con anticoagulanti orali. Tuttavia, la forza inferenziale dei risultati deve essere interpretata alla luce di una conduzione del trial caratterizzata da un'elevata perdita di pazienti al follow-up e da un reporting incompleto di alcuni aspetti chiave della durata e completezza del follow-up stesso.

Questi elementi non invalidano il segnale clinico osservato, ma ne riducono fortemente la robustezza formale e richiedono cautela nell'estrapolazione delle conclusioni.



INTERAZIONI FARMACOLOGICHE



Classi di farmaci oncologici maggiormente coinvolti

Classe	Interazione con PPI	Esito clinico	Esempio
TKI pH-dipendenti	↓ assorbimento	↓ efficacia terapeutica	Erlotinib; Gefitinib; Pazopanib
Antimetaboliti	↓ eliminazione (MTX)	↑ tossicità	Metotrexato; Pemetrexed
Fluoropirimidine	↓ biodisponibilità	↓ efficacia	Capecitabina
Immunoterapici (ICI)	Alterazioni microbiota	↓ risposta immunitaria	Anti-PD-1 (es. nivolumab); Anti-PD-L1 (es. durvalumab); Anti-CTLA-4 (es. ipilimumab)

Gestione pratica

Prima della prescrizione

- Verificare ogni terapia orale per rischio pH-dipendente
- Motivare l'uso dell' IPP solo se strettamente necessario

Se l'IPP è necessario

- Utilizzare la dose minima efficace
- Evitare l'assunzione ravvicinata con TKI
- Monitorare: tossicità (per MTX/pemetrexed); perdita di risposta (per TKI o immunoterapia)

Segnali d'allarme clinico

- Improvvisa progressione radiologica in paziente in TKI
- Aumento transaminasi o insufficienza renale in paziente con MTX
- Peggioramento della risposta a immunoterapia senza altra causa

Alternative agli IPP

Preferire H2-antagonisti (es. famotidina) quando clinicamente appropriato

Bibliografia:

1. Raoul J. et al. Drug-drug interactions with proton pump inhibitors in cancer patients: an underrecognized cause of treatment failure. *ESMO Open*, 2023; 8
2. Raoul J. et al. Proton pump inhibitors and cancer treatments: Emerging evidence against coadministration. *Cancer Treatment Reviews*, 2024; 129: 102794

NEW
In vigore dal 22/03/2026

Istituzione della Nota AIFA N01

Principi attivi: esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo

Prescrizioni rimborsate SSN

Indicazioni		Durata	Note
Malattia da Reflusso Gastroesofageo (GERD)	<i>Trattamento</i>	4 - 8 settimane	Primo episodio di malattia
	<i>Mantenimento</i>	La necessità di continuare la terapia deve essere rivalutata clinicamente ogni 6-12 mesi	Indicata solo per pazienti con recidive frequenti o sintomatologia refrattaria alla sospensione. La terapia di mantenimento va effettuata con il dosaggio minimo efficace (standard o on-demand).
Profilassi delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in terapia cronica con FANS, Anticoagulanti, Doppia Antiaggregazione, Corticosteroidi	<i>Profilassi primaria</i>	La durata va in accordo con la durata della terapia con i farmaci indicati . La sospensione degli IPP è indicata alla fine del trattamento con gli stessi, a meno che non vi siano indicazioni continuative.	Raccomandata solo in pazienti ad alto rischio (anamnesi positiva per ulcera o sanguinamento gastrointestinale, uso concomitante dei farmaci indicati, età >65 anni).
	<i>Profilassi secondaria</i>	L'uso di IPP va mantenuto per tutta la durata della terapia con i farmaci indicati . Si suggerisce la rivalutazione clinica del paziente ogni 6-12 mesi , per valutare la sospensione nel caso in cui si possano ridurre o sospendere i farmaci indicati.	In pazienti con una storia di ulcera peptica o sanguinamento da ulcera.
Ulcera peptica		4 - 8 settimane	
Infezione da Helicobacter pylori		10 - 14 giorni	Come da schemi terapeutici per eradicazione dell' <i>H. pylori</i>
Condizioni Ipersecretorie (es. Sindrome di Zollinger-Ellison)		Terapia prolungata al minimo dosaggio efficace e rivalutazione clinica periodica	



Vengono esclusi dalla Nota AIFA N01 i medicinali a base di **misoprostolo** e **famotidina**, pertanto, saranno prescrivibili a carico del SSN senza le limitazioni previste in precedenza dalle Note AIFA 1 e 48.

Bibliografia:

1. Det. AIFA n. 238/2026; Gazzetta Ufficiale n. 55 del 07/03/2026

Scopri come è andata! Controlla le tue risposte



Caso clinico 1 – Osteoporosi diagnosticata: serve il farmaco?

Risposta C

È importante valutare la prescrizione di farmaci antiassorbitivi basandosi sul reperto densitometrico, ma è fondamentale una valutazione complessiva del rischio di frattura. L'approccio corretto consiste nel non avviare terapie farmacologiche superflue, ma nel promuovere misure comportamentali e stili di vita (adeguato apporto di calcio con la dieta, attività fisica, moderazione dell'alcol) e rivalutare il profilo densitometrico nel tempo.

In conclusione, la diagnosi densitometrica di "osteoporosi" (T-score ≤ -2.5) non equivale automaticamente a una indicazione terapeutica farmacologica, specialmente se non sono soddisfatti i requisiti di rimborsabilità della Nota 79.

Caso clinico 2 – Vitamina D: integrazione appropriata o automatismo?

Risposta A

La Nota AIFA 96 e le linee guida concordano sul fatto che lo screening dei livelli di 25(OH)D nella popolazione generale sana e asintomatica sia inappropriato. La definizione di "insufficienza" (20–30 ng/mL) non è un'indicazione terapeutica.

In soggetti sani, asintomatici, non a rischio, non è indicata né la misurazione né la supplementazione a carico del SSN.

Caso clinico 3 – Prevenzione primaria "vera": quando il farmaco è indicato

Risposta C

La terapia corticosteroidica cronica ≥ 5 mg/die per >3 mesi è di per sé criterio di prescrivibilità in Nota 79, indipendentemente dal T-score.

Caso clinico 4 – Prevenzione secondaria: attenzione a non "fare troppo poco"

Risposta B

In prevenzione secondaria, la frattura conta più del T-score.

Una frattura di femore da fragilità è di per sé indicazione forte al trattamento farmacologico, anche con valori densitometrici non osteoporotici.

Caso clinico 5 - Paziente in corso di blocco ormonale adiuvante in terapia con K prostata

Risposta B

I pazienti di età ≥ 50 anni, maschi o femmine, sottoposti a tali terapie rappresentano una popolazione ad aumentato rischio di frattura e, secondo quanto previsto dalla Nota AIFA 79, possono essere candidati a trattamento antiassorbitivo anche in assenza di osteoporosi densitometrica. Prima di avviare la terapia 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 calcifediolo. 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 ai traumi.

Caso clinico 6 - Paziente in terapia con bifosfonati che dev'essere sottoposto ad un intervento odontoiatrico

Risposta B

Non esistono evidenze solide che dimostrino una riduzione significativa del rischio di ONJ dopo sospensione dei bifosfonati prima di un intervento odontoiatrico. Al contrario, sono descritti casi di ONJ anche a distanza di anni dalla sospensione, verosimilmente legati alla lunga permanenza del farmaco nel tessuto osseo.

Scopri come è andata! Controlla le tue risposte



Quali pazienti trattare con farmaci ipolipemizzanti e quali target raggiungere?

Si riportano di seguito le risposte ai casi clinici presenti nel dossier "Trattamento delle dislipidemie nella Medicina Generale" pubblicati nel n. 4 di InfoFarma.

Caso clinico 1 – Paziente in prevenzione secondaria

Risposta C

Una stenosi $\geq 50\%$ della carotide definisce un quadro di malattia cardiovascolare documentata e pertanto ricade nella prevenzione secondaria. I target di colesterolo LDL di questi pazienti richiedono come primo approccio la terapia con statina ad alta intensità e, se a 4 settimane il target non è stato raggiunto, va considerata la terapia di associazione.

Criticità

- Quali target considerare per la rimborsabilità del farmaco (quelli indicati da nota AIFA o quelli su linee guida ESC)? La nota AIFA 13, ultimo aggiornamento 19/01/2023, non ha recepito e condiviso gli stessi target di colesterolo LDL per le categorie di rischio riportate nelle linee guida ESC per cui, con categorie di rischio uguali, si hanno target diversi. La nota AIFA 13 però non indica un valore di colesterolo sotto il quale il farmaco non viene rimborsato, ma dà solo una indicazione del target da raggiungere.

- I pazienti che rientrano in classi di rischio molto elevate hanno diritto alla rimborsabilità in prima linea di terapie associate (statina + ezetimibe)?

Per i pazienti a elevato rischio cardiovascolare, la nota AIFA 13 ammette la rimborsabilità dell'associazione preconstituita solo in seconda linea, ma al tempo stesso riporta che per raggiungere il target i valori di LDL devono essere ridotti più del 50% rispetto al basale, obiettivo che difficilmente si raggiunge con la sola statina. A tal punto, è ragionevole avviare una terapia con statina e, al documentato mancato raggiungimento del target a 4 settimane, è possibile passare ad associazione preconstituita.

Caso clinico 2 – Paziente in prevenzione primaria

Risposta B

Il paziente ha uno SCORE (presente nella nota AIFA 13) del 2% e uno SCORE2 (presente nelle linee guida ESC) di 8,1%. Rientra quindi nel rischio medio secondo nota AIFA 13 (target LDL < 130 mg/dL) e nel rischio moderato secondo linee guida ESC (target LDL < 100 mg/dL). E' da considerare però che la rimborsabilità delle statine è stabilita dalla nota AIFA 13, quindi si deve fare riferimento allo SCORE e a quanto indicato per il rischio medio ovvero modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi e, se fallimentare ad ottenere il target di LDL < 130 mg/dL, inizio di terapia con statina.

Criticità

- Può verificarsi la necessità di rivalutare la rimborsabilità del trattamento ipolipemizzante già in atto, come ad esempio in pazienti acquisiti da altro medico. In questi pazienti è impossibile ricalcolare lo SCORE in quanto alterato dai trattamenti in atto e non validato all'uso in persone in terapia. Cosa è possibile fare?

Per i pazienti già in trattamento, è necessario ricostruire l'anamnesi, anche senza calcolare esattamente lo SCORE, soprattutto dal momento che la terapia potrebbe essere stata avviata in una determinata condizione clinica (magari non rimborsabile) e nel tempo si siano presentate delle novità cliniche che la rendono rimborsabile. Nel caso emerga chiaramente la mancanza dei criteri di rimborsabilità, va ridiscussa con il paziente la terapia, ricordando che può essere anche pagata interamente dal paziente.

- Come considerare la vasculopatia cerebrale cronica? In particolare, il riscontro incidentale al neuroimaging di tale reperto, modifica il rischio cardiovascolare del paziente (facendolo cadere in prevenzione secondaria) o dà solo l'indicazione ad un attento controllo dei fattori di RCV?

La vasculopatia cerebrale cronica, senza evidenza di lacune/lesioni ischemiche (in questo caso si sarebbe chiaramente davanti a un ictus silente), va interpretata nel quadro specifico del paziente. Nel paziente al di sotto dei 70 anni dimostra un carico di malattia cardiovascolare accertata e indica la necessità di eseguire uno studio più approfondito per escludere un quadro di prevenzione secondaria.

Sopra i 70 anni, soprattutto sopra gli 80 anni, è un reperto pressoché costante e spesso associato a un iniziale decadimento cognitivo. In questo setting, come verrà discusso dopo, la gestione clinica e terapeutica va modulata sul paziente.

Caso clinico 3 – Paziente già in terapia > 80 anni in prevenzione primaria

Risposta B

Nella popolazione over 80 diventa fondamentale distinguere la prevenzione primaria dalla prevenzione secondaria, perché l'intensità delle prove a favore delle statine è radicalmente diversa:

- in prevenzione secondaria la terapia ipolipemizzante va proseguita o iniziata ed è rimborsabile;
- nel setting della prevenzione primaria, tra i 70 e gli 80 anni, con rischio cardiovascolare alto e molto alto si può prendere in considerazione l'avvio di terapia ipolipemizzante con statina in particolare nei pazienti con buone condizioni generali e senza segni di fragilità;
- al di sopra degli 80 anni, ma negli studi presenti in letteratura viene preso come limite il 75esimo anno d'età, non è dimostrato il beneficio della terapia ipolipemizzante in prevenzione primaria, in particolare in termini di riduzione degli eventi cerebrovascolari o cardiovascolari e la riduzione della mortalità. Per tale motivo, non solo non è indicato l'avvio del trattamento specifico in questo setting, ma viene raccomandato di valutarne la sospensione, soprattutto in presenza di comorbidità significative (es. decadimento cognitivo).

Caso clinico 4 – Paziente ad alto rischio CV che non raggiunge il target / intollerante alle statine

Risposta B

Come da indicazioni della nota AIFA 13, in caso di mancato raggiungimento del target o in caso di intolleranza a statine è indicata l'associazione di terapia non statinica con ezetimibe prima, e poi con ac. bempedoico ed eventualmente con terapia iniettiva (PCSK9i), al fine di perseguire il target di LDL individuato.

Terapia di combinazione

L'associazione con farmaci non-statinici è raccomandata per perseguire il target LDL, come previsto dalla Nota 13:

- prima scelta: ezetimibe
- seconda scelta: acido bempedoico
- terapia successiva nei pazienti ad altissimo rischio: PCSK9 inibitori

Nei pazienti con intolleranza parziale, la strategia preferibile è quella di mantenere la più bassa dose tollerata di statina e aggiungere la terapia di combinazione.

Criticità

- In pazienti non tolleranti a statina e/o statina+ezetimibe, la valutazione della rimborsabilità dell'acido bempedoico si effettua con i valori di LDL pre-trattamento con statina o durante trattamento?

Per la compilazione della scheda di prescrizione dell'acido bempedoico, sia esso associato o meno all'ezetimibe, si utilizzano i valori di LDL ottenuti durante terapia con statina con o senza ezetimibe alla massima dose tollerata dal paziente.



NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET)

Dal 15 dicembre 2025 al 15 marzo 2026

A cura di:

Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Citisiniclina Farmaci utilizzati nella dipendenza da nicotina N07BA04</p>	<p>Recigar® Adamed</p> <p>100 cpr riv 1,5 mg (€ 59,07 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: A PT Aifa PHT Ricetta: RR</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Cessazione dell'abitudine al fumo e riduzione del desiderio di nicotina nei fumatori che vogliono smettere di fumare.</p> <p>L'uso del medicinale consente di ridurre gradualmente la dipendenza dalla nicotina e disabituare dal fumo di tabacco senza sintomi di astinenza da nicotina (ad es. umore depresso, irritabilità, ansia, difficoltà di concentrazione, insonnia, aumento dell'appetito).</p> <p>Lo scopo è la cessazione permanente dell'uso di prodotti contenenti nicotina.</p> <p>Il Piano Terapeutico è <u>valido per un solo ciclo di trattamento della durata di 25 giorni e non è rinnovabile</u>. La prescrivibilità a carico del SSN è limitata ad un ciclo di trattamento (1 confezione)</p>
<p>Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor Sistema respiratorio R07AX33</p>	<p>Alyftrek® Vertex Pharmaceutical</p> <p>84 cpr riv 50 + 20 + 4 mg (€ 17.883,52) 56 cpr riv 125 + 50 + 10 mg (€ 17.883,52)</p> <p>Classe: A PHT Ricetta: RRL</p> <p>prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri di cura fibrosi cistica)</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età ≥ 6 anni che hanno almeno una mutazione non di Classe I del gene regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR).</p>
<p>Sotatercept Ipertensione arteriosa polmonare C02KX06</p>	<p>Winrevayr® MSD Italia</p> <p>sc 1 fl 45 mg + 1 sir 1 ml (€ 7.500, 00 prezzo ex-factory) sc 2 fl 45 mg + 2 sir 1 ml (€ 15.000, 00 prezzo ex-factory) sc 1 fl 60 mg + 1 sir 1,3 ml (€ 10.000, 00 prezzo ex-factory) sc 2 fl 60 mg + 2 sir 1,3 ml (€ 20.000, 00 prezzo ex-factory)</p>	<p>In associazione ad altre terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare (pulmonary arterial hypertension, PAH), è indicato per il trattamento della PAH in pazienti adulti di classe funzionale (Functional Class, FC) da II a III dell'OMS, per migliorare la capacità di esercizio fisico.</p> <p>Indicazione rimborsata SSN</p> <p>In associazione ad altre terapie per la PAH è indicato per il trattamento della PAH in pazienti adulti di classe funzionale (Functional Class, FC) da II a III dell'OMS, per migliorare la capacità di esercizio fisico <u>in pazienti già precedentemente trattati per almeno 6 mesi con la triplice terapia [antagonista recettoriale dell'endotelina + Inibitori di fosfodiesterasi 5/stimolatore della guanilato ciclastasi solubile (sGC) + Analoghi/Agonisti della Prostaciclina (ERA+PDE5i/ sGCs+PPA)]</u></p>

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Tintura di oppio Antidiarroici A07DA02	Dropizole® Pharmanovia A/S os gtt 1 fl 10 ml (€ 132,00) Classe: C Ricetta: MMR	Trattamento sintomatico della diarrea grave nell'adulto quando l'uso di altri trattamenti antidiarroici non ha ottenuto un effetto sufficiente.

NET in ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Crovalimab Immunosoppressori L04AJ07	Piasky® Roche Registration ev sc 170 mg/ml 2 ml 1 fl (€ 10.841,73 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo, internista) Scheda di monitoraggio Aifa	In monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età ≥ 12 anni con peso ≥ 40 kg, affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN): • in pazienti con emolisi con sintomi clinici indicativi di elevata attività della malattia; • in pazienti clinicamente stabili dopo essere stati trattati con un inibitore del componente 5 (C5) del sistema del complemento per almeno gli ultimi 6 mesi.
Omaveloxolone Sistema nervoso N07XX25	Skyclarys® Biogen Netherlands B.V 90 cps 50 mg (€ 23.200,00 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri regionali per le malattie rare) Scheda di monitoraggio Aifa	Trattamento dell'atassia di Friedreich negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 16 anni.

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Atropina Anticolinergici S01AF01	Ryjunea® Santen Italy coll 0,1 mg/ml 1 fl 2,5 ml (€ 55,00) Classe: Cnn Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oftalmologo) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	Il farmaco è indicato per rallentare la progressione della miopia nei pazienti pediatrici. Il trattamento può essere iniziato nei bambini di 3-14 anni d'età, con un tasso di progressione pari o superiore a 0,50 D per anno e una gravità da -0,5 D a -6,0 D.

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Belantamab mafodotin Antineoplastici L01FX15	Blenrep® Glaxosmithkline ev polv 70 mg 1 fl (€ 15.027,85 prezzo ex-factory) ev polv 100 mg 1 fl (€ 21.468,37 prezzo ex-factory) Classe: Cnn Ricetta: OSP	Trattamento del mieloma multiplo recidivato o refrattario: • in associazione a bortezomib e desametasone nei pazienti che hanno ricevuto almeno una terapia precedente; e • in associazione a pomalidomide e desametasone nei pazienti che hanno ricevuto almeno una terapia precedente comprendente lenalidomide.
Teprotumumab Immunosoppressori L04AG13	Tepezza® Amgen ev polv 500 mg 1 fl (€ 20.865,09) Classe: Cnn Ricetta: OSP	Trattamento della malattia oculare tiroidea (TED) da moderata a severa.

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Apremilast Immunosoppressori L04AA32	Apremilast EG®, G.L®, Teva® 4 cpr riv 10 mg +4 cpr riv 20 mg +19 cpr riv 30 mg 56 cpr riv 30 mg Classe: A PHT PT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, dermatologo, internista) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	€ 160,83 € 333,55 (prezzo ex-factory) 56-% rispetto a Otezla® il cui costo è rispettivamente di € 365,51 ed € 758,10	Artrite psoriasica Da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD. Psoriasi Trattamento della psoriasi (PSOR) cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche comprendenti ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA). Psoriasi pediatrica Trattamento della psoriasi a placche, da moderata a grave, in bambini e adolescenti di età ≥ 6 anni e di peso non <20 kg e che sono candidati alla terapia sistemica. Malattia di Behçet Trattamento di pazienti adulti con ulcere orali associate alla malattia di Behçet (BD) che sono candidati alla terapia sistemica.

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Dalbavancina Antibatterici glicopeptidici J01XA04	Dalbavancina Accord®, Zentiva® ev 500 mg 1 fl polv Classe: H Ricetta: OSP Scheda Aifa cartacea	€ 541,43 (prezzo ex-factory) 30-% rispetto a Hydalba® il cui c è di € 773,48	Negli adulti per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI) e nei pazienti pediatrici dalla nascita. Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici..
Pazopanib Inibitori della protein chinasi L01EX03	Pazopanib Accord®, Dr Reddys®, Glenmark®, Mylan®, Sandoz®, Teva®, Zentiva® 30 cpr riv 200 mg 30 cpr riv 400 mg Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, internista)	€ 545,18 € 1.090,33 (prezzo ex-factory) 30-% rispetto a Votrient® il cui costo è rispettivamente di € 778,81 ed € 1.557,63	Carcinoma renale (RCC) Negli adulti per il trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) in stato avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia in stato avanzato. Sarcoma dei tessuti molli (STS) Trattamento di pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza una chemioterapia per malattia metastatica o che hanno manifestato una progressione nei 12 mesi successivi a una terapia (neo)adiuvante. L'efficacia e la sicurezza sono state stabilite solo in determinati sottotipi tumorali istologici di STS.

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Ciclesonide Glicocorticoidi R03BA08	Airven® inal 80 mcg 120 erogaz inal 160 mcg 120 erogaz Classe A RR	€ 37,14 € 42,78 Tale specialità contiene il doppio della dosi di Alvesco® (120 erogaz vs 60) ma costa solamente circa 6-7 € in più di Alvesco® il cui costo è rispettivamente di € 30,95 (80 mcg) ed € 35,65 (160 mcg)	Trattamento per controllare l'asma persistente negli adulti e negli adolescenti (12 anni ed oltre).
Tafloprost/ Timololo Preparati antiglaucoma e miotici S01ED51	Taflodim® coll 15 mcg+5 mg/ml 30 cont monodose Classe A RR	€ 15,10 Il costo di Loyada® è pari a 20 €	Riduzione della pressione intraoculare elevata (IOP) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che non rispondono in maniera adeguata alla monoterapia topica con beta-bloccanti o analoghi delle prostaglandine e necessitano di una terapia di associazione e che trarrebbero beneficio dall'uso di colliri privi di conservanti.

Nuova formulazione di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Diclofenac Dermatologici D11AX18	Diclofenca DOC® 30 mg/g 1 tubo da 60 g 30 mg/g 1 tubo da 90 g Classe: A Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo) Nota AIFA 95	€ 40,09 € 64,67 I costi di Solaraze® sono rispettivamente di € 42,99 ed € 68,57	Trattamento della cheratosi attinica (CA) negli adulti.

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Marstacimab	Hympavzi® Pfizer sc 1 penna 150 mg Classe: A PHT Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo, internista)	€ 14.000,00 (prezzo ex-factory)	Per la profilassi di routine degli episodi di sanguinamento in pazienti di età ≥ 12 anni e di peso ≥ 35 kg, con: • emofilia A severa (deficit congenito di fattore VIII, FVIII < 1%) senza inibitori del fattore VIII, oppure • emofilia B severa (deficit congenito di fattore IX, FIX < 1%) senza inibitori del fattore IX.
Seladelpar	Lyvdelzi® Pfizer 30 cps 10 mg Classe: H Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (gastroenterologo, internista, immunologo) Scheda di monitoraggio Aifa	€ 3.535,23 (prezzo ex-factory)	Trattamento della colangite biliare primaria (primary biliary cholangitis, PBC) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti che hanno una risposta inadeguata al solo UDCA o in monoterapia in quelli ove UDCA non è tollerato.
Serprulimab	Hetronify® Accord Healthcare ev 10 mg/ml 1 fl 100 mg Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio Aifa	€ 1.694,62 (prezzo ex-factory)	In combinazione con carboplatino ed etoposide è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC).
Zolbetuximab	Vyloy® Astellas Pharma ev 20 mg/ml 1 fl 10 ml Classe: C Ricetta: OSP	€ 524,00 (prezzo ex-factory)	In associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea (GGE) HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, i cui tumori sono positivi alla claudina (CLDN) 18.2.

NUOVE INDICAZIONI (NI)

Dal 15 dicembre 2025 al 15 marzo 2026

A cura di: Anna Martini - Farmacista Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici, Regione del Veneto

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Encorafenib	Braftovi® Pierre Fabre S.A Classe: H Ricetta: RNRL <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 20 del 4.2.2026</i>	Indicati, in associazione, per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600
Binimetinib	Mektovi® Pierre Fabre S.A Classe: H Ricetta: RNRL <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 20 del 4.2.2026</i>	
Enfortumab vedotin	Padcev® Astellas Pharma S.p.A. Classe: H Ricetta: OSP Registro di monitoraggio AIFA - Farmaco innovativo <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 20 del 4.2.2026</i>	Indicati, in associazione, per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con cancro uroteliale non reseccabile o metastatico che possono essere sottoposti a chemioterapia contenente platino
Pembrolizumab	Kaytruda® MSD Classe: H Ricetta: OSP Registro di monitoraggio AIFA - Farmaco innovativo <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 20 del 4.2.2026</i>	
Dostarlimab	Jemperli® GlaxoSmithKline Classe: H Ricetta: OSP Registro di monitoraggio AIFA - Farmaco innovativo <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 11743 del 10.3.2026</i>	Indicato in associazione a carboplatino e paclitaxel per il trattamento di prima linea di pazienti adulte affette da cancro endometriale primario avanzato o ricorrente e che sono candidate per la terapia sistemica
Dupilumab	Dupixent® Sanofi S.r.l. Classe: A/PHT Ricetta: RRL Piano Terapeutico informatizzato su PSF <i>Indicazione EOE: individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i> <i>Indicazione BPCO: Decreto regionale Centri prescrittori n. 11742 del 10.3.2026</i>	Indicato per il trattamento di esofagite eosinofila in bambini di età compresa tra 1 e 11 anni e un peso di almeno 15kg, non deguatamente controllati da, intolleranti a, o che non sono candidati per la terapia farmacologica convenzionale Indicato negli adulti come trattamento di mantenimento aggiuntivo per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) non controllata, caratterizzata da un aumento degli eosinofili ematici, in combinazione con un corticosteroide per via inalatoria (inhaled corticosteroid, ICS), un beta2-agonista a lunga durata d'azione (long-acting beta2-agonist, LABA) e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) o da un'associazione di un LABA e di un LAMA se l'ICS non è appropriato

<p>Olaparib</p>	<p>Lynparza® Astrazeneca S.p.A.</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 11962 del 17.03.2026</i></p>	<p>Indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas e con mutazioni nella linea germinale di BRCA1/2 che non hanno avuto una progressione di malattia dopo un minimo di 16 settimane di trattamento a base di platino in un regime chemioterapico di prima linea</p>
<p>Fattore VIII</p>	<p>Jivi® Bayer</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL Piano Terapeutico informatizzato su PSF</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato nel trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti precedentemente trattati, di età ≥7 anni, con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII)</p>
<p>Ribociclib</p>	<p>Kisqali® Novartis</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Registro di Monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>In associazione a un inibitore dell'aromatasi, per il trattamento adiuvante di pazienti con cancro della mammella in fase iniziale positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore di tipo 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), linfonodo-positivi, ad alto rischio di recidiva, (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione). In donne in pre o perimenopausa, o in uomini, l'inibitore dell'aromatasi deve essere associato ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)</p>

NOVITA' NELL'ELENCO DI FARMACI INCLUSI NELLA L. 648/96

Dal 15 dicembre 2025 al 15 marzo 2026

A cura di:

Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Abraxane®	Trattamento di carcinomi ginecologici e mammari in pazienti che hanno mostrato reazione di ipersensibilità alla terapia standard a base di taxani (o per le quali la premedicazione corticosteroidea, necessaria per la terapia a base di taxani, sia controindicata).	INSERIMENTO	23/12/2025	Determina del 15 dicembre 2025 in G.U. n.296 del 22.12.2025
Cabozantinib (Cabometyx®)	Trattamento in monoterapia dei pazienti, di età maggiore di 12 anni, affetti da sarcoma di Ewing, PS 0-2, resistenti o recidivati, in progressione ad almeno 2 linee di trattamento sistemico.	INSERIMENTO	23/12/2025	Determina del 15 dicembre 2025 in G.U. n.296 del 22.12.2025
Eculizumab (Soliris®)	Prevenzione delle recidive nei pazienti affetti da sindrome emolitica uremica atipica (SEUa).	ESCLUSIONE (studi clinici supportano per il medicinale la sovrapposizione della profilassi delle recidive con il trattamento della SEUa, indicazione già a carico del SSN)	23/12/2025	Determina del 15 dicembre 2025 in G.U. n.296 del 22.12.2025
Nivolumab (Opdivo®)	Trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule squamose del canale anale, in stadio IV metastatico o avanzato non candidabile a chirurgia, in progressione a chemioterapia di prima linea a base di Carboplatino/Cisplatino + 5FU o Carboplatino/Paclitaxel.	INSERIMENTO	23/12/2025	Determina del 15 dicembre 2025 in G.U. n.296 del 22.12.2025
Rituximab e Lenalidomide	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin follicolare di nuova diagnosi in stadio avanzato, non candidabili alla chemioterapia.	INSERIMENTO	25/11/2025	Determina del 17/11/2025 pubblicata in G.U. n. 273 del 24/11/2025
Nivolumab in associazione a Ipilimumab	Trattamento neoadiuvante dei pazienti affetti da melanoma, seguito da trattamento adiuvante con solo Nivolumab in monoterapia per 11 cicli solo nei pazienti che, dopo intervento chirurgico (dissezione linfonodale terapeutica ed eventuale resezione di metastasi in-transit alla settimana 6), hanno registrato una risposta patologica parziale (definita come persistenza dell' 11-50% di tumore residuo vitale) o una non risposta patologica (definita come persistenza del \geq 50% di tumore residuo vitale).	INSERIMENTO	25/11/2025	Determina del 17/11/2025 pubblicata in G.U. n. 273 del 24/11/2025

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Emicizumab (Hemlibra®)	Trattamento dell'emofilia A acquisita.	MODIFICA INSERIMENTO (modifica dei criteri di inclusione e della durata del trattamento)	23/12/2025	Determina del 15 dicembre 2025 in G.U. n.296 del 22.12.2025
Cetuximab	Somministrazione quindicinale (EOW) a un dosaggio di 500 mg/m ² in tutte le indicazioni autorizzate per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto e per la somministrazione quindicinale (EOW) a un dosaggio di 500 mg/m ² nella fase di mantenimento in monoterapia per il trattamento della malattia ricorrente e/o metastatica da carcinoma a cellule squamose di testa e collo.	ESCLUSIONE (disposta da AIFA la rimborsabilità)	23/12/2025	Determina del 15 dicembre 2025 in G.U. n.296 del 22.12.2025
Dostarlimab	Trattamento dell'adenocarcinoma localmente avanzato del retto (LARC) (stadio II-III) con MSI-H.	MODIFICA INSERIMENTO (disposta la permanenza dell'inserimento nel elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 senza alcun limite temporale)	30/12/2025	Determina del 19 dicembre 2025 in G.U. n.300 del 29.12.2025
Celiprololo	Trattamento della sindrome di Ehlers-Danlos vascolare.	INSERIMENTO	18/01/2026	Determina del 23 dicembre 2025 in G.U. n.13 del 17.01.2026
Sildenafil citrato (Revatio®)	Trattamento della sindrome da ipertensione polmonare persistente neonatale grave refrattaria alle terapie standard.	INSERIMENTO	18/01/2026	Determina del 23 dicembre 2025 in G.U. n.13 del 17.01.2026
Sunitinib	Trattamento del feocromocitoma-paraganglioma metastatico.	INSERIMENTO	18/01/2026	Determina del 23 dicembre 2025 in G.U. n.13 del 17.01.2026

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Somatropina	Trattamento del deficit staturale dovuto a Sindrome di Noonan.	ESCLUSIONE (non risultano più sussistere le ragioni a supporto dell'inclusione vista l'immissione in commercio del medicinale Norditropin Flexpro® che presenta l'indicazione oggetto dell'inserimento nel elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96)	18/01/2026	Determina del 13 gennaio 2026 in G.U. n.13 del 17.01.2026
Omaveloxolone (Skyclarys®)	Trattamento dell'atassia di Friedreich negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a sedici anni.	ESCLUSIONE (definizione da parte di AIFA del regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale a base di Omaveloxolone - Skyclarys® per la medesima indicazione terapeutica oggetto di inserimento nel elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96)	14/02/2026	Determina del 5 febbraio 2026 in G.U. n. 36 del 13.02.2026

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

📍 Palazzo della Sanità
Via Salvo D'Acquisto, 7 - 37122 Verona

☎ 045 8076054 - 045 8076080

✉ farmaceutico@aulss9.veneto.it

🌐 www.aulss9.veneto.it

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

📍 Via Berchet, 10
35131 Padova

☎ 049 5495101 - 049 5495119

✉ serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it

🌐 www.aulss6.veneto.it

U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 9 Scaligera
& U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea
ringraziano

la Dott.ssa Denise Bazzani e
la Dott.ssa Roberta Zimol
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 31/03/2026



OSTEOPOROSIS