

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 16 aprile 2020

Modifica della Nota AIFA 13 di cui alla determina AIFA n. 617/2014.  
(Determina n. 475/2020). (20A02374)

(GU n.113 del 4-5-2020)

## IL DELEGATO DEL DIRETTORE GENERALE

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

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, avente ad oggetto «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, rubricato «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni e integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, intitolata «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco ed il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la comunicazione del 9 aprile 2020, con cui, in sostituzione della precedente delega di cui alla comunicazione del 6 aprile 2020, il direttore generale, perfettamente consapevole degli atti posti in essere dall'Agenzia italiana del farmaco, ha delegato il dott. Domenico Di Giorgio a firmare, in suo nome e conto, gli atti relativi

a tutti i provvedimenti in corso fino alla durata della assenza/indisponibilita' del direttore stesso, ai sensi dell'art. 10, comma 4 del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245;

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

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

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/94/CE;

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

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

Vista la determina AIFA del 23 febbraio 2007, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 61 del 14 marzo 2007, che ha modificato la determina AIFA del 4 gennaio 2007 (Note AIFA 2006-2007);

Vista la determina AIFA del 6 giugno 2011, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 163 del 15 luglio 2011, recante: «Modifiche alla nota 13» di cui alla determina AIFA del 23 febbraio 2007;

Vista la determina AIFA del 14 novembre 2012, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 277 del 27 novembre 2012, con la quale si e' ritenuto di dover modificare il testo della nota AIFA 13, alla luce della rilevante evoluzione delle evidenze scientifiche pubblicate in ambito europeo ed internazionale, cosi' come richiesto dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica per la valutazione dei farmaci (CTS) dell'AIFA nella sua seduta del 6-7 dicembre 2011;

Vista la determina AIFA del 26 marzo 2013, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 83 del 9 aprile 2013, con la quale si e' ritenuto di dover ulteriormente aggiornare il testo della nota AIFA 13 di cui alla determina AIFA del 14 novembre 2012;

Vista la determina AIFA n. 617/2014 del 19 giugno 2014 («Modifica alla nota 13 di cui alla determina del 26 marzo 2013»), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 156 dell'8 aprile 2014, con cui e' stato perfezionato il testo della nota AIFA 13, con riferimento alla rimborsabilita' dei farmaci ipolipemizzanti per il trattamento delle dislipidemie e per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti di eta' superiore ai sessantacinque anni;

Vista la determina AIFA n. 1432/2019 del 27 settembre 2019 («Modifica della nota AIFA 13 di cui alla determina AIFA n. 617/2014»), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 238 del 10 ottobre 2019;

Considerato il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 15-17 gennaio 2020;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritta nell'allegato 1 alla presente determina, che costituisce parte integrante del provvedimento, alla ulteriore modifica della determina AIFA n. 1432/2019, che sostituisce, aggiornandola, la precedente nota AIFA 13;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1

L'allegato 1, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente determina, sostituisce il testo della nota AIFA 13, annesso sub voce «allegato 1» di cui alla determina AIFA n. 1432/2019 del 27 settembre 2019, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 238 del 10 ottobre 2019.

Art. 2

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

Roma, 16 aprile 2020

Il delegato del direttore generale: Di Giorgio

Allegato 1

NOTA 13

Parte di provvedimento in formato grafico

NOTA 13

**Precisazioni**

La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL. Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score  $\geq 5\%$  e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score  $\geq 10\%$ , i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

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

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

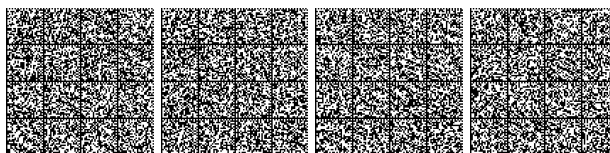
Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
<b>CATEGORIE DI RISCHIO*</b>			
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo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

Ipolipemizzanti:

- Fibrati:  
- bezafibrato  
- fenofibrato  
- gemfibrozil

- Statine:  
- simvastatina  
- pravastatina  
- fluvastatina  
- lovastatina  
- atorvastatina  
- rosuvastatina

- Altri:  
- PUFA-N3  
- ezetimibe



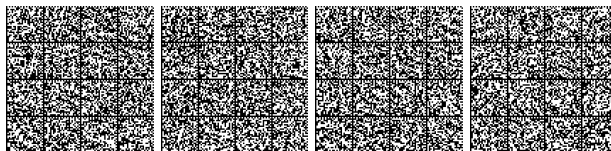
<p>Pazienti con rischio molto alto: - score <math>\geq 10\%</math></p>	<p>Colesterolo LDL &lt; 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)</p>	<p>necessaria riduzione del colesterolo LDL &gt; 50%</p> <p>atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§</p> <p>rosuvastatina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

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

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

§ Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia elevato ( $\geq 40$  mg).

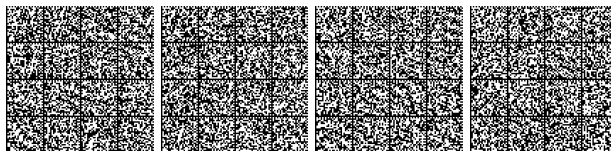
^ Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.



**Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo**

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

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



**Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave**

<b>Farmaci prescrivibili a carico del SSN</b>	
• per livelli di Trigliceridi $\geq 500$ mg/dL	PUFA-N3
• per livelli di LDL-C $\geq 130$ mg/dL	I <sup>a</sup> scelta: simvastatina + ezetimibe II <sup>a</sup> scelta: altre statine a minima escrezione renale <sup>§</sup>

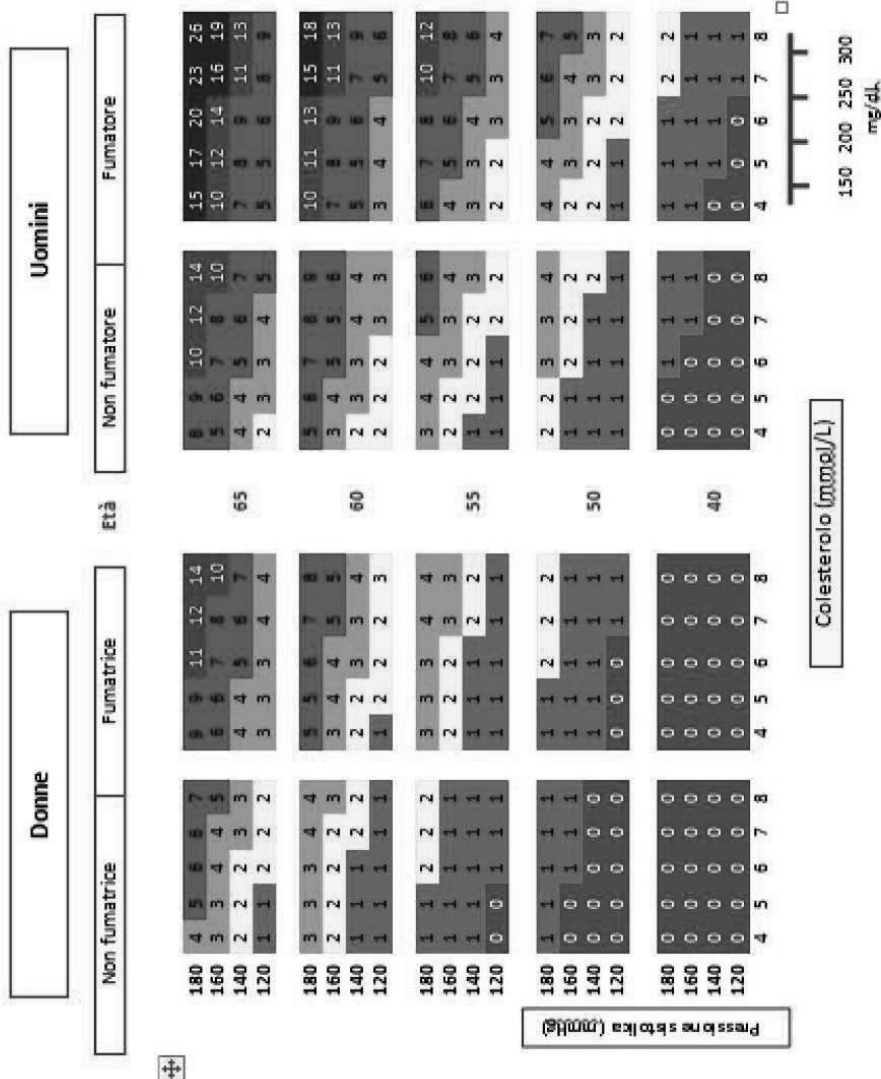
**Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo**

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

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



Carta del rischio



Rischio di eventi CV fatali e 10 anni
≥15%
10-14%
5-9%
3-4%
2%
1%
<1%



## Approfondimenti e basi teoriche della nota

### 1. Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e ipercolesterolemia poligenica

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

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

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

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

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

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

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

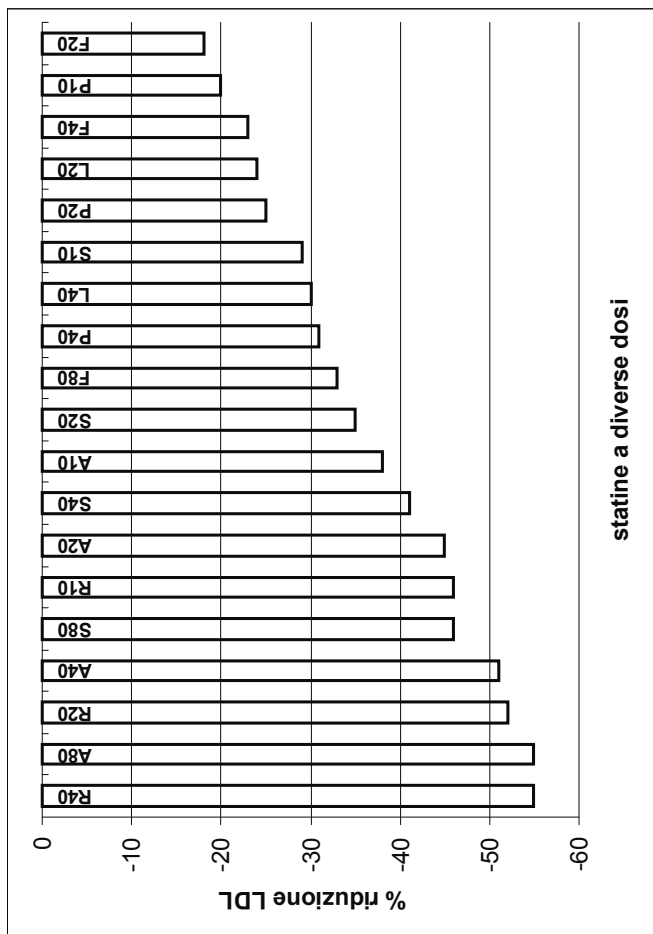
Mentre il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è, perciò, molto limitato, l'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale;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

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

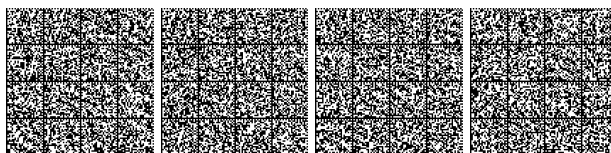
Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è altresì ammessa, a carico del SSN, la monoterapia con ezetimibe.



La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.  
**Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).**



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



### Classificazione in base al livello di rischio

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

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

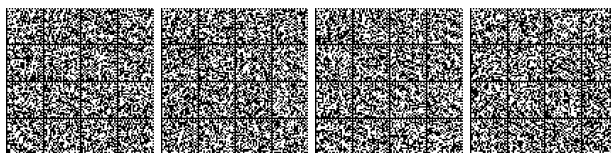
Sono da considerare pazienti a rischio alto, oltre a coloro che presentano un risk score  $\geq 5\%$  e  $< 10\%$  per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari o con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, e i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Sono infine da considerarsi individui a rischio molto alto, oltre ai soggetti con uno score  $\geq 10\%$ , i pazienti con malattia coronarica (CHD), stroke ischemico, arteriopatie periferiche (PAD), pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria), i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

### Particolari categorie di pazienti

Pazienti di età  $> 65$  anni.

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

- ❖ Per quanto riguarda i pazienti diabetici va considerato che in questa tipologia di pazienti le LDL sono impoverite in colesterolo e arricchite in trigliceridi; pertanto il dosaggio del colesterolo LDL non fornisce una adeguata informazione sul suo reale valore e quindi anche sul TT che deve essere raggiunto. In questi pazienti dovrebbe quindi essere considerato anche il dosaggio dell'ApoB sia per stabilire il momento di inizio della terapia, sia per quanto riguarda il TT da raggiungere ( $\leq 80$  mg/dl nei pazienti diabetici). L'ApoB infatti è indicativo del numero di particelle circolanti dato che ogni particella di LDL contiene una molecola di ApoB. Il dosaggio dell'ApoB sarebbe utile anche nei soggetti con sindrome metabolica e nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il colesterolo non HDL, inoltre, la cui determinazione può essere utile se non è possibile il dosaggio dell'Apo B, si calcola facilmente dal colesterolo totale (TC) meno HDL-C.
- ❖ Anche isolati elevati livelli di trigliceridi costituiscono un fattore di rischio. Recenti meta-analisi hanno infatti dimostrato che l'aumento dei trigliceridi aumenta il rischio CV anche dopo aggiustamento per le variabili interferenti incluso il colesterolo HDL. Le ragioni del rischio associate ad una trigliceridemia  $> 150$  mg/dl sono verosimilmente da attribuire a 2 fattori: 1) persistenza in circolo di lipoproteine post/prandiali ad alta potenzialità aterogena per l'elevato contenuto in colesterolo e captazione da parte dei macrofagi; 2) modificazioni compositive che inducono sulle altre lipoproteine in particolare sulle LDL.



Altre categorie di pazienti a rischio sono le seguenti:

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

### ***Dislipidemie familiari***

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

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

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

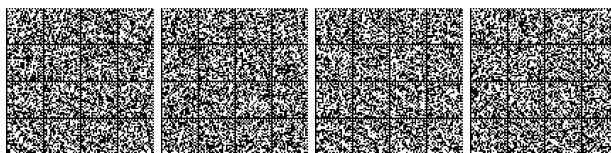
Rimandando alle Linee Guida dell'ESC/EAS per una descrizione più dettagliata dei criteri diagnostici, ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 si riportano di seguito i principali criteri clinici per la diagnosi delle forme familiari più comuni.

#### ***Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH***

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

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

presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure:



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

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

#### ***Iperlipidemia combinata familiare, o FCH***

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

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più
- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

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

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

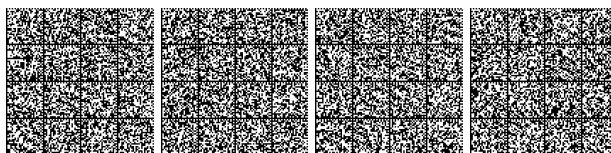
#### ***Disbetalipoproteinemia familiare***

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

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

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

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



### ***Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)***

Per il trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) è necessario prestare attenzione alla scelta della terapia a seconda del grado di insufficienza renale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

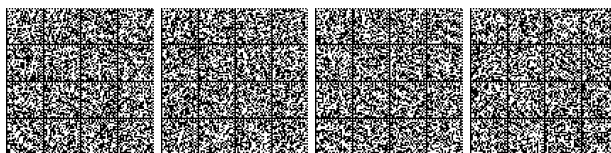
Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente e laddove, per motivi clinici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

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

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

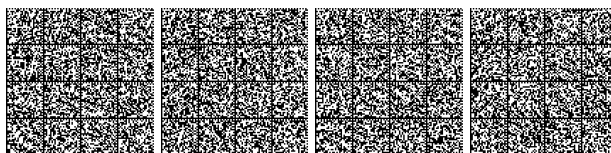
Sono ammesse alla rimborsabilità le seguenti combinazioni di principi attivi a dose fissa limitatamente a pazienti adulti affetti da dislipidemie già incluse nella Nota 13 ed esclusivamente nei casi in cui il paziente sia già adeguatamente trattato e controllato dall'assunzione contemporanea ed estemporanea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

- atorvastatina, perindopril e amlodipina
- rosuvastatina e amlodipina



## Bibliografia

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



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

