

REGIONE SICILIANA



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

Direttore:

Dott. Calogero Russo

farmaciaterritoriale.enna@pec.asp.enna.it

## AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

U.O.C. FARMACIA TERRITORIALE

Protocollo n. \_\_\_\_\_

Enna \_\_\_\_\_

Ai Direttori di Distretto

Alla U.O.C. Cure Primarie

Alla U.O.C. Direzione Sanitaria P.O. Umberto I e FBC Enna

Alla U.O.S. Direzione Sanitaria P.O. Chiello Piazza Armerina

Alla U.O.S. Direzione Sanitaria P.O. Basilotta Nicosia

I.R.C.C.S. Associazione Oasi Maria SS -Troina

Al Direttore UOC Farmacia Ospedaliera

Al Segretario FIMMG

Al Segretario SNAMI

Al Segretario FISMU

LORO SEDI

### **OGGETTO: Farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia: appropriatezza prescrittiva e rimborsabilità ai sensi della Nota AIFA 13**

Con Delibera n. 987 del 7/07/2022 è stato approvato e stipulato apposito contratto di collaborazione tra l'ASP di Enna e Novartis Farma S.p.a. relativamente al "*Progetto Ipercolesterolemia*". L'obiettivo della collaborazione è stato quello di realizzare un'analisi di *real-word* mediante la definizione preliminare di un pannello di indicatori con cui valutare il raggiungimento del target lipidico, l'appropriatezza prescrittiva, l'ottimale utilizzo del trattamento e, in definitiva, la gestione dei pazienti dislipidemici afferenti all'ASP di Enna, prelevando le informazioni necessarie dai database amministrativi e clinici nella disponibilità dell'ASP. L'elaborazione di dette informazioni ha permesso la redazione di una reportistica per ciascun Medico di Assistenza Primaria, prontamente inviata al fine di poter intraprendere le iniziative terapeutiche ed assistenziali più appropriate.

A tal proposito, con la presente, si trasmette la *brochure* dal titolo "*Farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia: appropriatezza prescrittiva e rimborsabilità ai sensi della Nota AIFA 13*", elaborata da questa UOC con l'obiettivo di supportare i MMG nella gestione dei pazienti a rischio CV alto o molto alto che non hanno raggiunto il target lipidico.

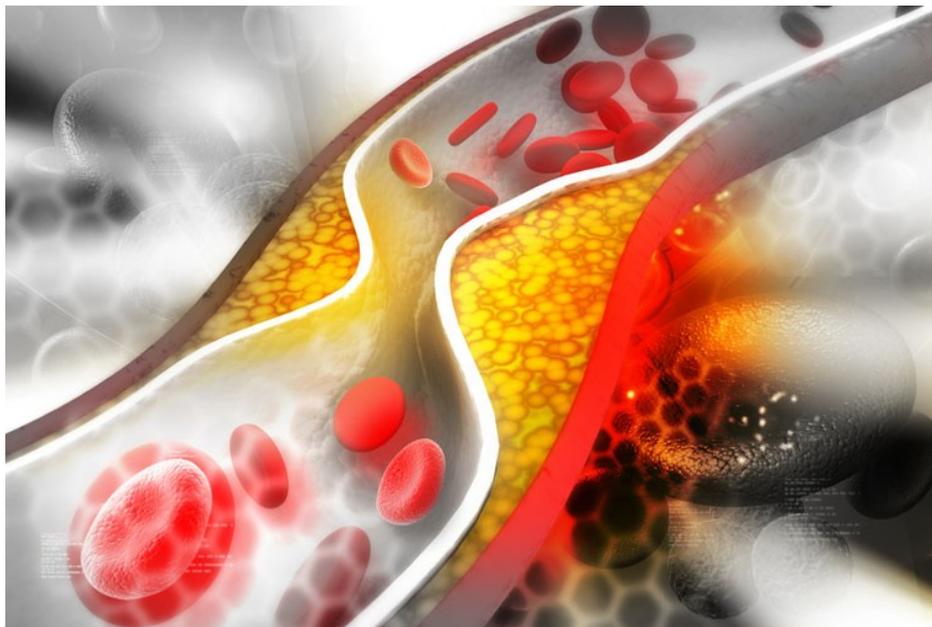
Si invitano le SS.LL. in indirizzo a voler dare ampia diffusione della presente nota ai Medici di Medicina Generale, ai Medici afferenti alle UU.OO. di Cardiologia, Medicina Interna e Geriatria, nonché agli specialisti convenzionati interni.

Per una maggiore fruibilità, la stessa sarà pubblicata sul sito istituzionale della ASP di Enna nella sezione "Prescrizione Farmaci".

Il Farmacista Dirigente  
Dott.ssa Paola Greca

Il Direttore U.O.C. Farmacia Territoriale  
Dott. Calogero Russo

www.aspenna.it



# Farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia: appropriatezza prescrittiva e rimborsabilita' ai sensi della Nota AIFA 13

A cura di:

Dott.ssa Paola Greca (Dirigente Farmacista)  
Dott. Mario Giuffrida (Dirigente Farmacista)  
Dott. Calogero Russo (Direttore UOC Farmacia Territoriale)



Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Italia (35,5% delle morti totali) e sono al primo posto in termini di numero di ricoveri (145 dei ricoveri ordinari).

Il mancato controllo dei livelli di LDL è il fattore che contribuisce maggiormente al rischio cardiovascolare, pertanto, il corretto uso di terapie ipolipemizzanti nel caso di ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno 3 mesi, è essenziale per un'efficace prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

Le categorie di rischio contenute nelle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie sono: **rischio basso, moderato, alto e molto alto.**

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>).

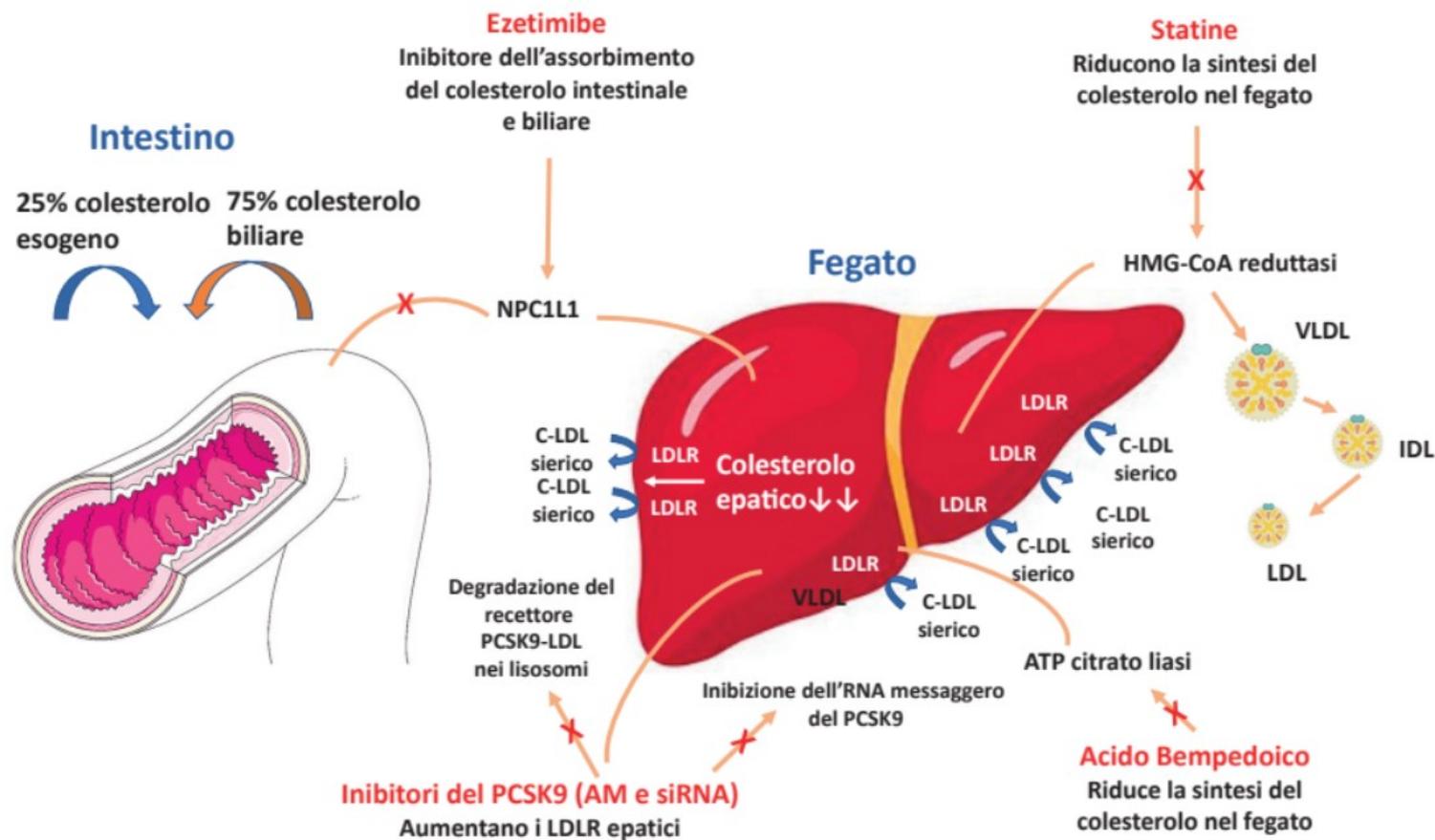
# CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

<b>Rischio particolarmente elevato</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Precedente sindrome coronarica acuta seguita da ulteriore evento cardiovascolare entro 2 anni.</li></ul>
<b>Rischio molto alto</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Malattia CV documentata, clinicamente o tramite imaging. Include:<ul style="list-style-type: none"><li>– sindrome coronarica acuta, angina stabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus o attacco ischemico transitorio, arteriopatia periferica;</li><li>– una placca rilevante alla coronarografia o alla TC (malattia coronarica multivasale, con due arterie epicardiche principali con stenosi &gt;50%) o all'ecografia carotidea.</li></ul></li><li>• Diabete mellito con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia, neuropatia) o almeno 3 fattori di rischio CV, o diabete mellito di tipo 1 comparso precocemente e presente da più di 20 anni.</li><li>• Nefropatia cronica severa (eGFR &lt;30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li><li>• Rischio a 10 anni di malattia CV fatale calcolato con il sistema SCORE ≥10%.</li><li>• Ipercolesterolemia familiare con ASCVD o un altro fattore di rischio CV.</li></ul>
<b>Rischio alto</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Singoli fattori di rischio particolarmente elevati, come colesterolo totale &gt;310 mg/dl, C-LDL &gt;190 mg/dl o pressione arteriosa ≥180/110 mmHg.</li><li>• Ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio CV.</li><li>• Diabete mellito senza danno d'organo, ma presente da almeno 10 anni o in concomitanza ad un altro fattore di rischio CV.</li><li>• Nefropatia cronica moderata (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li><li>• Rischio a 10 anni di malattia CV fatale calcolato con il sistema SCORE ≥5% e &lt;10%.</li></ul>
<b>Rischio moderato</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabete mellito in soggetti giovani (diabete di tipo 1 &lt;35 anni, diabete di tipo 2 &lt;50 anni), presente da meno di 10 anni e in assenza di altri fattori di rischio.</li><li>• Rischio di malattia CV fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE ≥1% e &lt;5%.</li></ul>
<b>Rischio basso</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rischio di malattia CV fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE &lt;1%.</li></ul>

Le **terapie ipolipemizzanti** disponibili comprendono diverse classi di farmaci con meccanismi d'azione differenti:

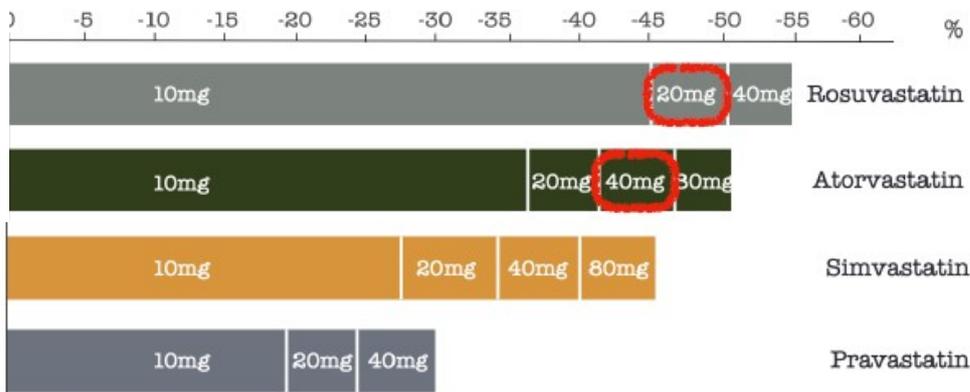
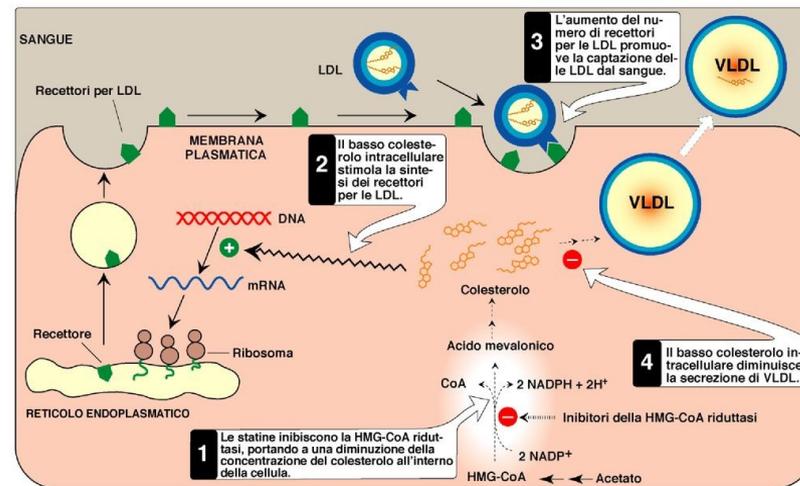
- **STATINE:** Inibiscono l'enzima idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi causando quindi il blocco della sintesi cellulare del colesterolo (viene bloccata la riduzione da HMG-CoA a mevalonato) e un aumento dei LDLR con conseguente aumentata ricettazione del colesterolo plasmatico.
- **EZETIMIBE:** Inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo alimentare (a differenza delle resine non impedisce l'assorbimento delle vitamine) e di quello biliare, aumentando di conseguenza i LDLR epatici con richiamo del colesterolo plasmatico.
- **INIBITORI DEL PCSK9:** si legano selettivamente al PCSK9 e impedisce il legame del PCSK9 circolante con il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) sulla superficie degli epatociti, evitando così la degradazione del LDLR mediata dal PCSK9. L'aumento dei livelli epatici di LDLR determina riduzioni del colesterolo LDL (C-LDL) sierico.
- **INCLISIRAN:** acido ribonucleico ipocolesterolemizzante, a doppio filamento, interferente breve (siRNA), coniugato a un filamento senso con N-acetilgalattosammina triantennaria (GalNAc) per facilitare la captazione da parte degli epatociti. Negli epatociti, inclisiran utilizza il meccanismo di interferenza dell'RNA e dirige la degradazione catalitica dell'mRNA per la proproteina convertasi subtilisina kexina tipo 9. Questo aumenta il riciclo del recettore dell'LDL-C e l'espressione sulla superficie della cellula dell'epatocita, che aumenta la captazione dell'LDL-C e diminuisce i livelli LDL-C in circolo.
- **ACIDO BEMPEDOICO:** inibitore dell'adenosin-trifosfato-citrato-liasi (ACL) che abbassa l'LDL-C mediante l'inibizione della sintesi del colesterolo nel fegato. L'ACL è un enzima a monte della 3idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi nel percorso di biosintesi del colesterolo. L'acido bempedoico necessita dell'attivazione del coenzima A (CoA) da parte dell'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1) in ETC-1002-CoA. L'ACSVL1 si esprime principalmente nel fegato e non nel muscolo scheletrico. L'inibizione dell'ACL da parte di ETC-1002-CoA si traduce in una riduzione della sintesi del colesterolo nel fegato e abbassa l'LDL-C nel sangue attraverso una sovraregolazione dei recettori delle lipoproteine a bassa densità. Inoltre, l'inibizione dell'ACL da parte di ETC-1002-CoA si traduce in una concomitante soppressione della biosintesi degli acidi grassi epatici.

# MECCANISMO D'AZIONE DEI PRINCIPALI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI



# STATINE

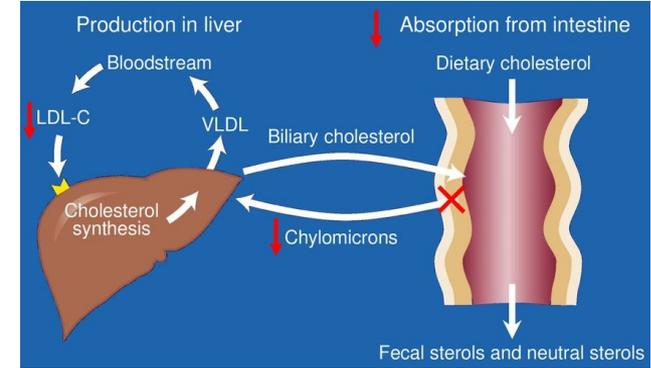
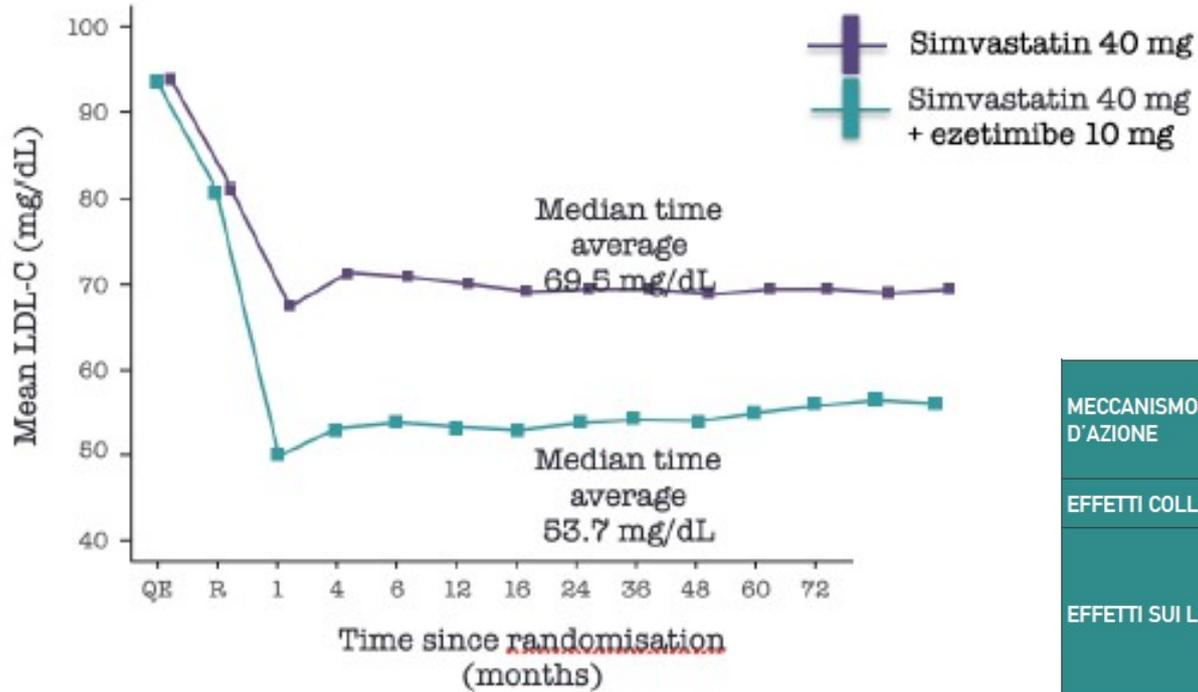
Statine ad alta intensità	Statine ad intensità moderata	Statine ad intensità bassa
La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa $\geq 50\%$	La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa il 30-50%	La dose giornaliera riduce il C-LDL di circa $< 30\%$
Atorvastatina 40 – 80 mg Rosuvastatina 20 – 40 mg	Atorvastatina 10 – 20 mg Rosuvastatina 5 – 10 mg Simvastatina 20 – 40 mg Pravastatina 40 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina a RP 80 mg Fluvastatina 40 mg bid	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10 – 20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 40 mg



<b>MECCANISMO D'AZIONE</b>	Inibiscono l'enzima idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) riduttasi causando quindi il blocco della sintesi cellulare del colesterolo (viene bloccata la riduzione da HMG-CoA a mevalonato) e un aumento dei LDLR con conseguente aumentata ricettazione del colesterolo plasmatico.
<b>EFFETTI COLLATERALI</b>	Miopatie, rabdomiolisi, sintomi muscolari (SAMS). Aumento delle ALT $\approx 3$ ULN. Aumentato rischio di disglucemia e sviluppo di DM tipo 2.
<b>EFFETTI SUI LIPIDI</b>	↓ anche $\approx 50\%$ di C-LDL (in base all'intensità della statina) ↓ 10-20% di TG ↑ 1-10% di C-HDL
<b>DOSI</b>	Dipendono dal tipo di statina e dall'intensità.*
<b>MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE</b>	Devono essere assunte la sera (perché la sintesi di colesterolo segue un ritmo circadiano, aumentando la notte).
<b>NOTE</b>	Hanno un effetto pleiotropico (anti-infiammatorio e anti-ossidante). Non devono essere somministrate in gravidanza (danni al feto).

# EZETIMIBE

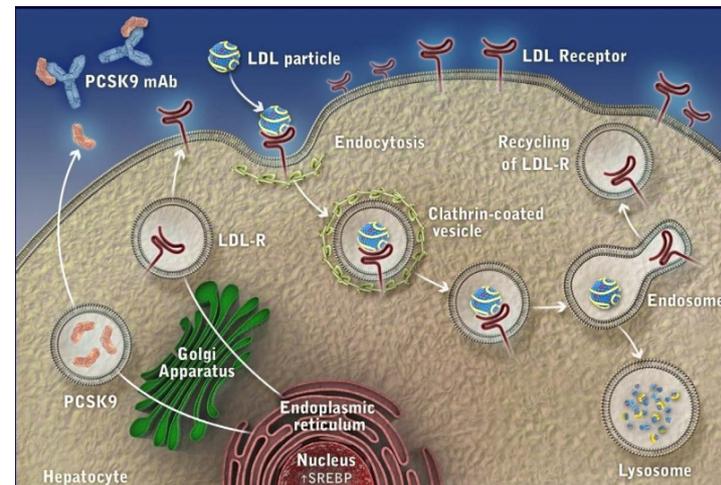
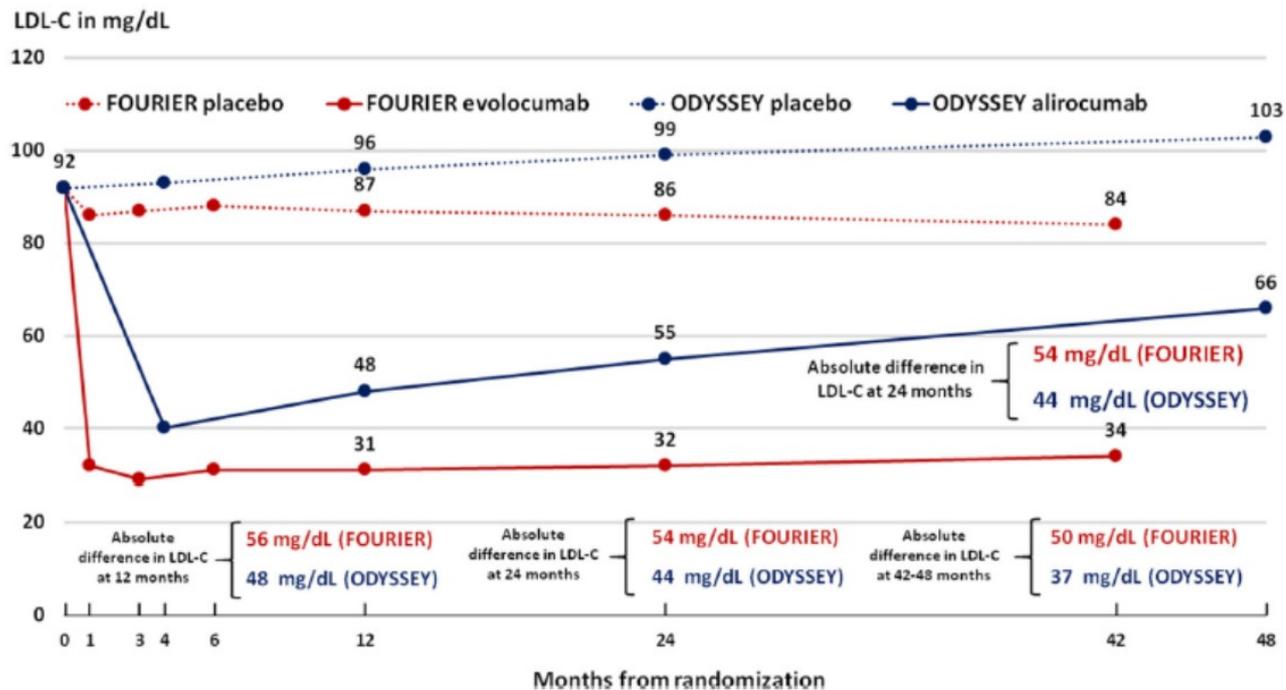
EZETIMIBE INCREMENTA LA RIDUZIONE DEL C-LDL DEL 10-20% IN AGGIUNTA ALLE STATINE



MECCANISMO D'AZIONE	Inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo alimentare (a differenza delle resine non impedisce l'assorbimento delle vitamine) e di quello biliare, aumentando di conseguenza i LDLR epatici con richiamo del colesterolo plasmatico.
EFFETTI COLLATERALI	Nessuno significativo, rari SAMS.
EFFETTI SUI LIPIDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ 15-22% di C-LDL</li> <li>↓ 8% di TG</li> <li>↑ 3% di C-HDL</li> </ul>
DOSI	10 mg/die
MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE	Da assumere la mattina o la sera, indipendentemente dal cibo.

# INIBITORI PCSK9

Riduzione del colesterolo LDL del 60% rispetto al basale



**Alirocumab:** 75 o 150 mg  
x2 sc ogni 15 giorni

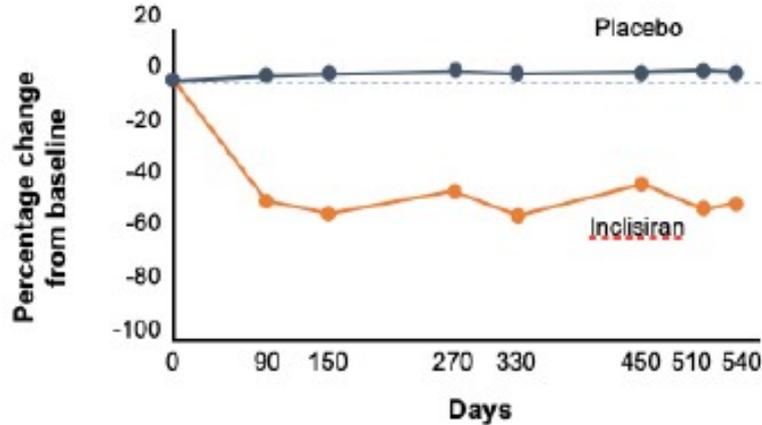
**Evolocumab:** 140mg 1 fl  
sc ogni 15 giorni

# INCLISIRAN

Riduzione del colesterolo LDL di circa il 50% rispetto al basale

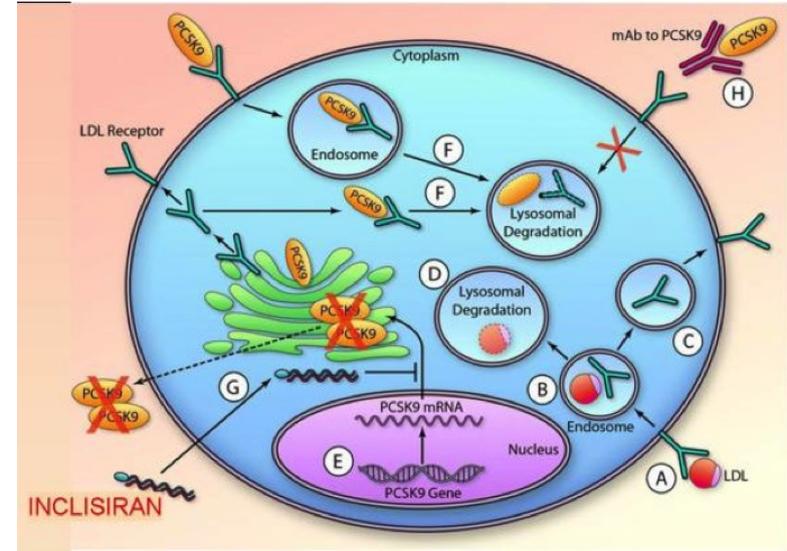
## ORION-11<sup>2</sup>

Percentage change in LDL cholesterol



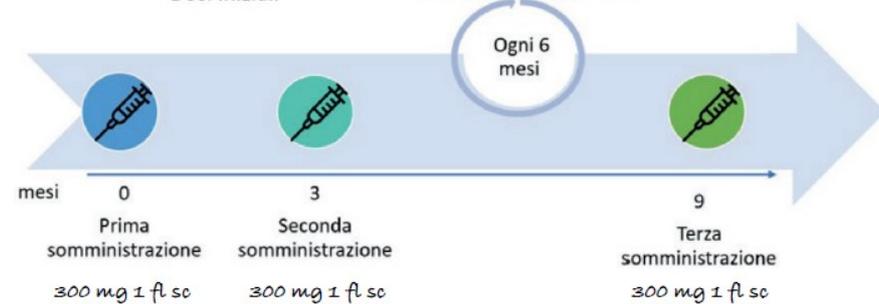
### No. of patients

Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749
Inclisiran	810	790	796	778	773	768	724	742



Dosi iniziali

Dosi di mantenimento

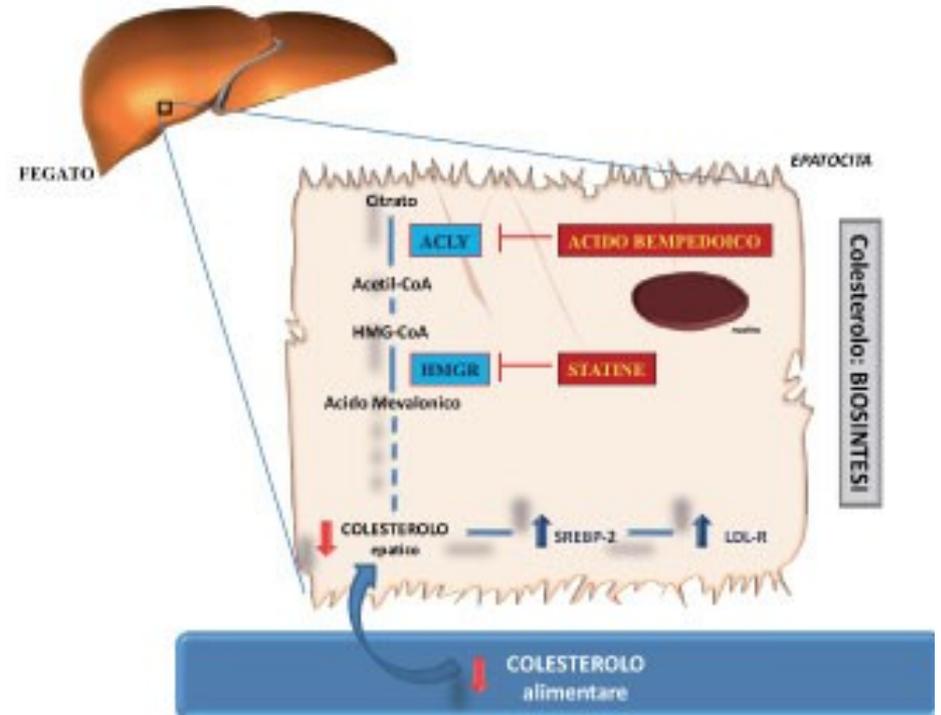
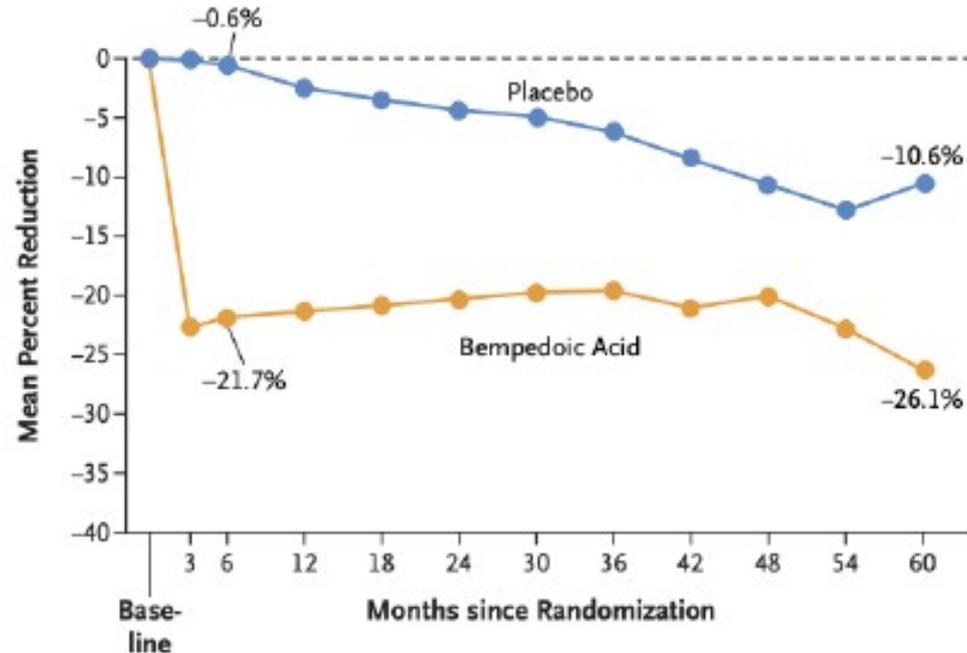


# ACIDO BEMPEDOICO

Riduzione del colesterolo LDL di circa il 20% rispetto al basale

CLEAR OUTCOMES (13970 pazienti non in grado di assumere statine e ad alto rischio per eventi CV, randomizzati a acido bempedoico vs placebo)

A LDL Cholesterol Level



# ACIDO BEMPEDOICO

- Esistono 2 formulazione che possono essere utilizzate:
  - Acido bempedoico (180 mg) > (NILEMDO®)
  - Acido bempedoico + ezetimibe (180/10 mg) > (NUSTENDI®)
- Entrambe le formulazioni possono essere somministrate con o senza cibo, all'orario più comodo per il paziente.
- L'acido bempedoico non è metabolizzato da (e non inibiscono né inducono) gli enzimi del citocromo P450.
- L'utilizzo di acido bempedoico è controindicato in associazione con simvastatin >40 mg/die.
- L'acido bempedoico non comporta un aumento degli effetti collaterali a carico del muscolo scheletrico (rispetto a placebo).



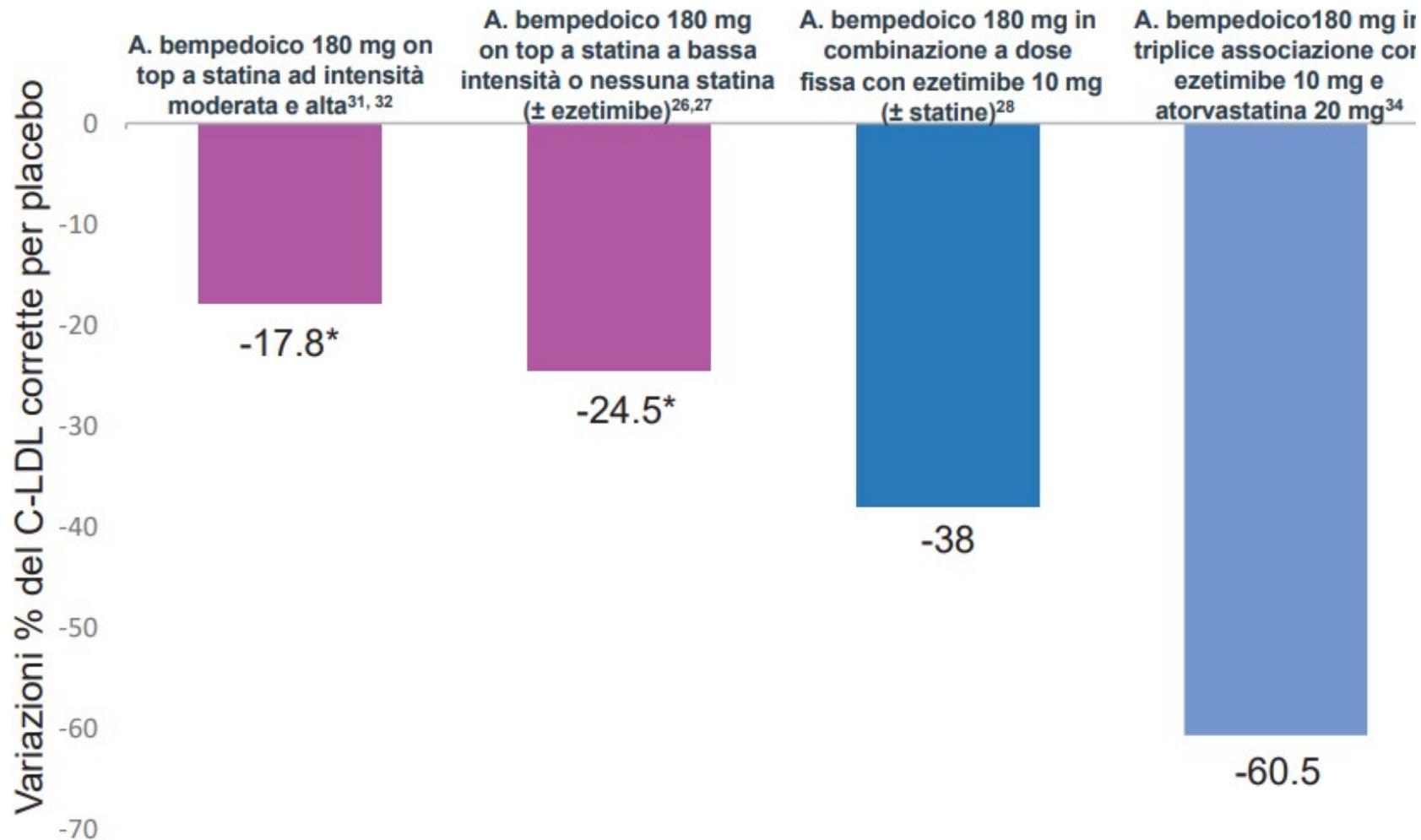
## INTERAZIONI ACIDO BEMPEDOICO CON STATINE

### *Statine*

Le interazioni farmacocinetiche tra acido bempedoico 180 mg e simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg e rosuvastatina 40 mg sono state valutate in studi clinici. La somministrazione di una singola dose di simvastatina 40 mg con acido bempedoico 180 mg allo stato stazionario ha portato a un aumento di 2 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico. Innalzamenti da 1,4 a 1,5 volte dell'AUC di atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina (somministrate in dosi singole) e/o dei loro metaboliti principali sono stati osservati se somministrate in concomitanza con acido bempedoico 180 mg. Sono stati osservati innalzamenti superiori quando queste statine sono state somministrate in concomitanza con una dose di acido bempedoico superiore a quella terapeutica da 240 mg (vedere paragrafo 4.4).

**L'acido bempedoico aumenta le concentrazioni plasmatiche delle statine.** L'utilizzo in associazione di statine ad elevato dosaggio può aumentare gli effetti collaterali delle statine (es. rischio di miopatia) senza effetti rilevanti sulla riduzione % del colesterolo LDL. L'associazione con statine a basso e medio dosaggio (atorvastatina 20mg) ha dimostrato il raggiungimento del target lipidico nel 90% dei pazienti

## Riduzione dei valori di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) ottenuta con l'impiego dell'acido bempedoico in aggiunta a differenti terapie ipolipemizzanti



# ACIDO BEMPEDOICO

Eventi avversi durante il trattamento	Acido Bempedoico N=2424, % (n)	Placebo N=1197, % (n)	p
Debolezza muscolare	0.5 (13)	0.6 (7)	0.82
Nuova insorgenza di diabete/iperglicemia	4.0 (96)	5.6 (67)	0.03
<b>Aumento di acido urico nel sangue</b>	<b>2.1 (51)</b>	<b>0.5 (6)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Iperuricemia</b>	<b>1.7 (40)</b>	<b>0.6 (7)</b>	<b>0.007</b>
<b>Gotta</b>	<b>1.4 (33)</b>	<b>0.4 (5)</b>	<b>0.008</b>
<b>Aumento di creatinina nel sangue</b>	<b>0.8 (19)</b>	<b>0.3 (4)</b>	<b>0.12</b>
Diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare	0.7 (16)	<0.1 (1)	0.02
<b>Aumento degli enzimi epatici</b>	<b>2.8 (67)</b>	<b>1.3 (15)</b>	<b>0.004</b>
<b>&gt; 3 volte rispetto ai limiti superiori di riferimento</b>	<b>0.7 (18)</b>	<b>0.3 (3)</b>	<b>0.10</b>
<b>&gt; 5 volte rispetto ai limiti superiori di riferimento</b>	<b>0.2 (6)</b>	<b>0.2 (2)</b>	<b>&gt; 0.99</b>
Disordini neurocognitivi	0.7 (16)	0.8 (9)	0.83

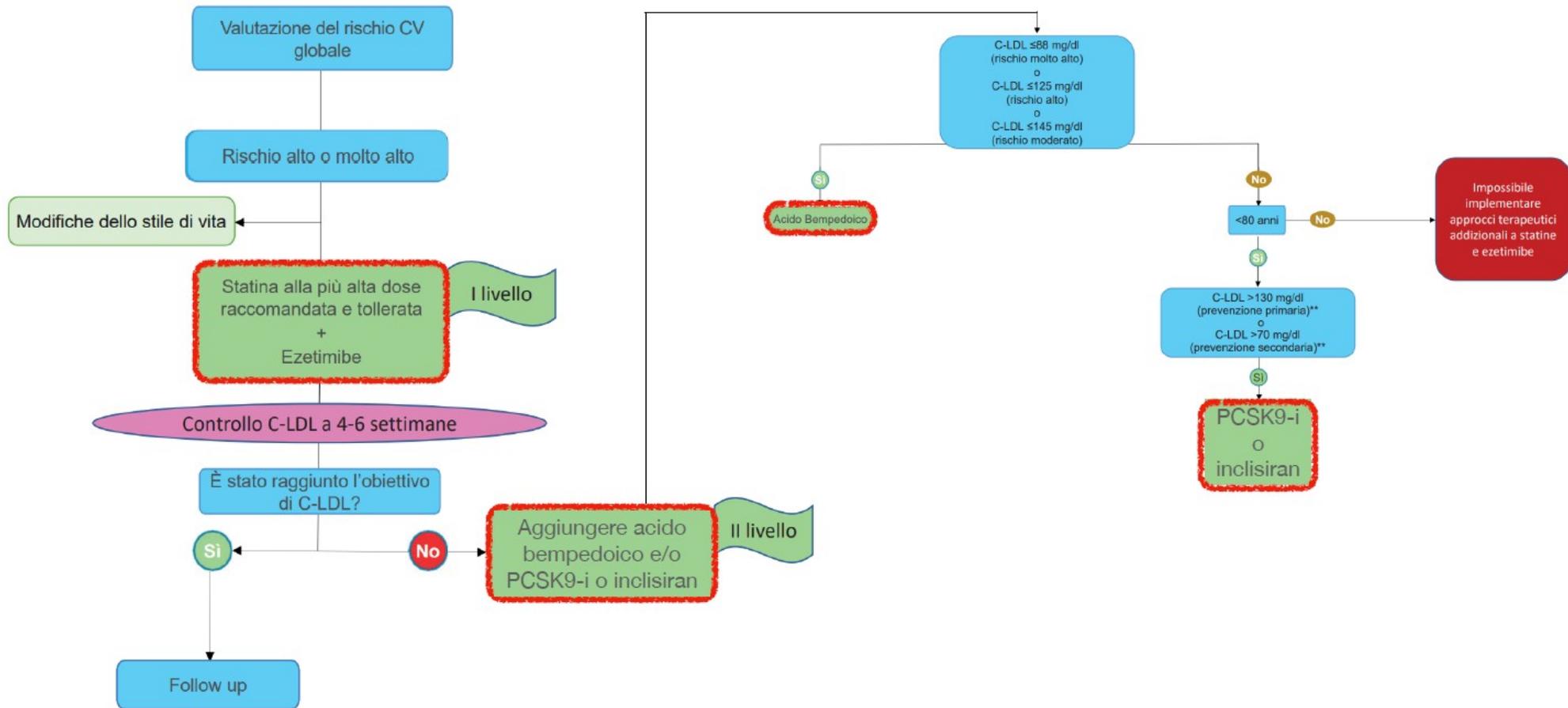
Sono state registrate modeste variazioni dei livelli ematici di creatinina e acido urico. Queste si sono verificate precocemente (entro 1 mese) e sono risultate stabili nel tempo e reversibili dopo l'interruzione del farmaco.

Episodi di gotta sono stati riportati più frequentemente nel gruppo di pazienti trattati con l'acido bempedoico rispetto al placebo, ma l'incidenza è stata comunque bassa in entrambi i gruppi di trattamento e gli eventi si sono verificati soprattutto nei pazienti con una precedente diagnosi di gotta.

Da scheda tecnica la somministrazione di acido bempedoico deve essere interrotta in caso di comparsa di iperuricemia associata a sintomi di gotta e sebbene non siano previsti aggiustamenti di dose in base al VFG, non ci sono dati nei pazienti in dialisi e con VFG <30 ml/min.

Prima dell'inizio della terapia con ac bempedoico è necessario anche un controllo degli indici di funzionalità epatica. Se al fup vi è un aumento delle transaminasi >3 ULN il trattamento deve essere sospeso.

# ALGORITMO PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE A RISCHIO CV ALTO E MOLTO ALTO



Nella pratica clinica, per il corretto impiego dei differenti trattamenti rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, è necessario fare riferimento alle indicazioni regolatorie delle autorità nazionali e regionali.

In particolare, l'acido bempedoico, da solo o in combinazione fissa con l'ezetimibe, per il rapporto costo/efficacia più favorevole rispetto agli agenti anti-PCSK9, rappresenta un'opzione terapeutica particolarmente utile nei pazienti che non riescono a raggiungere il target terapeutico con il trattamento statinico alla massima dose tollerata.

# Linee Guida ESC VS Nota Aifa 13



European Heart Journal (2020) **41**, 111–188  
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES



**2019 ESC/EAS Guidelines for the management  
of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce  
cardiovascular risk***

# VS



# AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

# NOTA 13

# Nota 13

<p><b>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</b></p> <p><b><u>Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi*, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo</u></b></p>				
<p>Ipolipemizzanti:</p> <p><b>Fibrati:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezafibrato</li> <li>- fenofibrato</li> <li>- gemfibrozil</li> </ul> <p><b>Statine:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- simvastatina</li> <li>- pravastatina</li> <li>- fluvastatina</li> <li>- lovastatina</li> <li>- atorvastatina</li> <li>- rosuvastatina</li> </ul> <p><b>Altri:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PUFA-N3</li> <li>- ezetimibe</li> </ul>	Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
	<b>CATEGORIE DI RISCHIO*</b>		<b>Trattamento di 1° livello</b>	<b>Trattamento di 2° livello</b>
<p><b>Pazienti con rischio medio:</b></p> <p>→</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- score 2-3%</li> </ul>	Colesterolo LDL < 130	<p>Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi</p> <p><b>Dieta</b></p> <p><b>Attività fisica</b></p> <p><b>Astensione dal fumo</b></p>	<p>simvastatina</p> <p>pravastatina</p> <p>fluvastatina</p> <p>lovastatina</p> <p>atorvastatina(**)</p>	
<p><b>Pazienti con rischio moderato:</b></p> <p>→</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- score 4-5%</li> </ul>	Colesterolo LDL < 115	<p>simvastatina</p> <p>pravastatina</p> <p>fluvastatina</p> <p>lovastatina</p> <p>atorvastatina(**)</p>		
<p><b>Pazienti con rischio alto:</b></p> <p>→</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-score &gt;5% &lt;10%</li> </ul>	Colesterolo LDL < 100	<p>simvastatina</p> <p>pravastatina</p> <p>fluvastatina</p> <p>lovastatina</p> <p>atorvastatina(**)</p> <p>Preferenzialmente atorvastatina se</p>	<p>rosuvastatina</p> <p>ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)</p>	

# Nota 13

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	
<b>CATEGORIE DI RISCHIO*</b>		<b>Trattamento di 1° livello</b>	<b>Trattamento di 2° livello</b>
Pazienti con rischio molto alto:  - score $\geq 10\%$	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§  rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)
<b>PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI</b>			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati^	

\*\*Nei pazienti intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico, È rimborsato Ezetimibe in Monoterapia

# Nota 13: L'uso dei farmaci ipolipemizzanti

**DEVE ESSERE CONTINUATIVO E NON OCCASIONALE** così come il controllo degli stili di vita

## Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

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

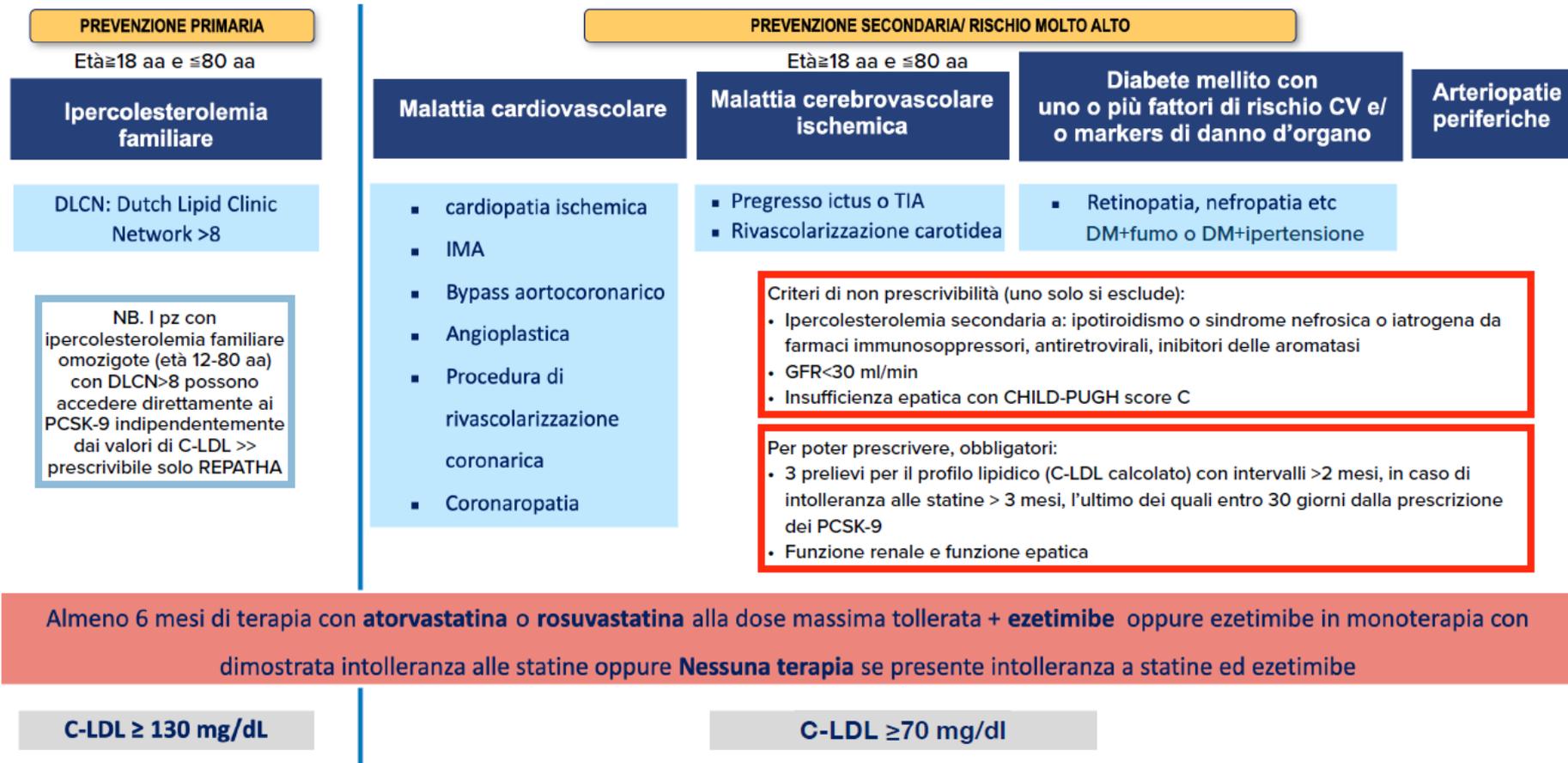
\*\*Nei pazienti intolleranti alle statine, per il conseguimento del target Terapeutico, è rimborsato Ezetimibe in Monoterapia.

# DIFFERENZE TRA NOTA 13 E LINEE GUIDA

Categoria di rischio	Definizione secondo la Nota 13	Differenze con LG ESC 2019	C-LDL target secondo la nota 13	C-LDL target secondo le LG ESC 2019	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico °
Molto alto	<p>Pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Risk score <math>\geq 10\%</math></li> <li>Malattia coronarica</li> <li>Ictus ischemico</li> <li>Arteriopatia periferica</li> <li>Pregresso infarto</li> <li>Bypass aortocoronarico</li> <li>Diabete con uno o più FDR CV e/o marker di danno d'organo</li> <li>IRC severa (VFG 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> </ul>	<p>Specificato pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabete con danno d'organo o almeno 3 FDR CV, o diabete mellito tipo 1 comparso precocemente e presente da più di 20 anni</li> <li>Ipercolesterolemia familiare con ASCVD o un altro FDR CV</li> </ul>	<70 mg/dl (con riduzione di almeno il 50% rispetto al basale)	<55mg/dl (con riduzione di almeno il 50% rispetto al basale)	<p>Trattamento di 1° livello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina *</li> <li>NB. Post-SCA o post-PCI indicata atorvastatina <math>\geq 40</math> mg)</li> <li>NB. Rosuvastatina nei pz in cui ci sia evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine</li> </ul> <p>Trattamento di 2° livello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ezetimibe+statine (in associazione estemporanea o preconstituita) *</li> </ul> <p>* Se intolleranti alle statine è rimborsato ezetimibe in monoterapia</p>
Alto	<p>Pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Risk score <math>\geq 5\%</math> e &lt;10%</li> <li>Dislipidemie familiari</li> <li>Iperensione severa</li> <li>Diabete senza FDR CV e senza danni d'organo</li> <li>IRC moderata (VFG 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> </ul>	<p>Specificato pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Singoli FDR particolarmente elevati 8C-tot &gt;310 mg/dl, C-LDL &gt;190 mg/dl, PA <math>\geq 180/110</math> mmHg)</li> <li>Diabete mellito senza danno d'organo, ma presente da almeno 10 anni o in concomitanza ad un altro FDR CV</li> </ul>	<100 mg/dl	<70 mg/dl (con riduzione di almeno il 50% rispetto al basale)	<p>Trattamento di 1° livello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina *</li> <li>NB. Preferire atorvastatin se necessaria riduzione del C-LDL &gt;50%</li> </ul> <p>Trattamento di 2° livello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rosuvastatin, ezetimibe+statine (in associazione estemporanea o preconstituita) *</li> </ul> <p>* Se intolleranti alle statine è rimborsato ezetimibe in monoterapia</p>
Moderato	Pazienti con risk score 4-5%	<p>Specificato pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabete mellito in soggetti giovani (tipo 1 &lt;35 aa, tipo 2 &lt;50 aa), presente da meno di 10 aa e in assenza di altri FDR</li> <li>Risk score <math>\geq 1\%</math> e &lt;5%</li> </ul>	<115 mg/dl	<100 mg/dl	<p>Trattamento di 1° livello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina *</li> </ul> <p>* Se intolleranti alle statine è rimborsato ezetimibe in monoterapia</p>
Medio	Pazienti con risk score 2-3%	Pazienti con risk score <1%	<130 mg/dl	<116 mg/dl	<p>Trattamento di 1° livello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi</li> </ul> <p>Trattamento di 2° livello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina *</li> </ul> <p>* Se intolleranti alle statine è rimborsato ezetimibe in monoterapia</p>

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pz affetti da ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta (seguita per almeno 3 mesi). 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.

# CRITERI DI PRESCRIVIBILITA' DEI PCSK9-I (E INCLISIRAN): LINEE GUIDA VS AIFA



# CRITERI DI PRESCRIVIBILITA' DI ACIDO BEMPEDOICO: AIFA

Categoria di rischio	Definizione secondo la Nota 13	C-LDL target secondo la Nota 13	C-LDL target secondo le LG ESC/EAS 2019	Valore di C-LDL per la prescrivibilità
<b>Molto alto</b>	Pazienti con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• risk score <math>\geq 10\%</math></li> <li>• malattia coronarica</li> <li>• ictus ischemico</li> <li>• arteriopatia periferica</li> <li>• pregresso infarto</li> <li>• bypass aortocoronarico</li> <li>• diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o marker di danno d'organo (es. microalbuminuria)</li> <li>• IRC severa (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</li> </ul>	<70 mg/dl	<55 mg/dl	$\leq 88$ mg/dl
<b>Alto</b>	Pazienti con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• risk score <math>\geq 5\%</math> e <math>&lt; 10\%</math> per MCV fatale a 10 anni</li> <li>• dislipidemie familiari</li> <li>• ipertensione severa</li> <li>• diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo</li> <li>• IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</li> </ul>	<100 mg/dl	<70 mg/dl	$\leq 125$ mg/dl
<b>Moderato</b>	Pazienti con risk score 4-5%	<115 mg/dl	<100 mg/dl	$\leq 145$ mg/dl

# REGIONE SICILIANA



# ASSESSORATO DELLA SALUTE



Prot. n. 9089

Palermo, 06.02.2023

**Oggetto:** Aggiornamento n. 77 del Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia

**Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie**

**Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie**

**All'AIOP**

**A Federfarma Sicilia**

e p.c. **Al Referente Tecnico della C.U.C.  
LORO SEDI**

### Aggiornamento n.78

**Acido Bempedoico e Acido Bempedoico + Ezetimibe:** a parziale modifica della nota prot. n. 9089 del 06/02/2023 – Aggiornamento n.77 del PTORS, si stabilisce quanto segue: *“prescrizione su scheda cartacea regionale, allegata alla presente (che sostituisce quella vigente), da parte delle UU.OO. di Cardiologia, Medicina Interna e Geriatria delle Aziende Sanitarie nonché degli Specialisti convenzionati interni per le stesse branche e dei Medici di Medicina Generale. Distribuzione Diretta dall'ASP di residenza dei pazienti per l'intero periodo di trattamento. All'atto della prima prescrizione, al fine di procedere all'erogazione del farmaco, i Dipartimenti del Farmaco delle ASP di residenza dei pazienti sono tenuti a verificare la prescrizione regolare e continuativa di pregresse terapie ipolipemizzanti”*.

Acido Bempedoico

**NILEMDO**

residenza del paziente.

Inserito in Prontuario *“negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:*

- in associazione ad una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) con la dose massima tollerata di una statina*

*oppure*

- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso”*.

Prescrizione su scheda cartacea regionale, in allegato, da parte dei Centri già individuati alla prescrizione di alirocumab, evolocumab ed inclisiran, il cui elenco è pubblicato sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute.

L'erogazione del farmaco potrà avvenire esclusivamente previa compilazione della scheda, in allegato alla presente, nella quale il **MMG** attesti la pregressa prescrizione regolare e continuativa di statine ad alta potenza + ezetimibe al massimo della dose tollerata ai sensi della nota AIFA 13.

Nei pazienti con infarto del miocardio recente (entro 12 mesi) e in quelli con storia di eventi cardiovascolari multipli non è obbligatorio compilare la suddetta scheda.

Nei casi di ipercolesterolemia familiare omozigote o eterozigote è

**Principio attivo**

necessario allegare una certificazione, redatta dallo specialista, relativa alla specifica tipologia di colesterolemia del paziente elaborata mediante l'utilizzo del *Dutch Lipid Score*. Dispensazione da parte del Centro Prescrittore per i primi due mesi di terapia e dall'ASP di residenza del paziente per il restante periodo di trattamento.

Prescrizione da parte delle UU.OO. di Cardiologia, Medicina interna, e Geriatria delle Aziende Sanitarie, nonché degli specialisti convenzionati interni e dei Medici di Medicina Generale (MMG).



Prot. n. 9089

Palermo, 06.02.2023

**Oggetto:** Aggiornamento n. 77 del Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie

Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

All'AIOP

A Federfarma Sicilia

e p.c. Al Referente Tecnico della C.U.C.  
LORO SEDI

Acido Bempedoico +  
Ezetimibe

**NUSTENDI**

Inserito in Prontuario "negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) con la dose massima tollerata di una statina;
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso;
- nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte con o senza statina".

Prescrizione su scheda cartacea regionale, in allegato, da parte dei Centri già individuati alla prescrizione di alirocumab, evolocumab ed inclisiran, il cui elenco è pubblicato sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute.

L'erogazione del farmaco potrà avvenire esclusivamente previa compilazione della scheda, in allegato alla presente, nella quale il **MMG** attesti la pregressa prescrizione regolare e continuativa di statine ad alta potenza + ezetimibe al massimo della dose tollerata ai sensi della nota AIFA 13.

Nei pazienti con infarto del miocardio recente (entro 12 mesi) e in quelli con storia di eventi cardiovascolari multipli non è obbligatorio compilare la suddetta scheda.

Nei casi di ipercolesterolemia familiare omozigote o eterozigote è necessario allegare una certificazione, redatta dallo specialista, relativa alla specifica tipologia di colesterolemia del paziente elaborata mediante l'utilizzo del *Dutch Lipid Score*. Dispensazione da parte del Centro Prescrittore.

## Aggiornamento n.78

**Acido Bempedoico e Acido Bempedoico + Ezetimibe:** a parziale modifica della nota prot. n. 9089 del 06/02/2023 – Aggiornamento n.77 del PTORS, si stabilisce quanto segue: "prescrizione su scheda cartacea regionale, allegata alla presente (che sostituisce quella vigente), da parte delle UU.OO. di Cardiologia, Medicina Interna e Geriatria delle Aziende Sanitarie nonché degli Specialisti convenzionati interni per le stesse branche e dei Medici di Medicina Generale. Distribuzione Diretta dall'ASP di residenza dei pazienti per l'intero periodo di trattamento. All'atto della prima prescrizione, al fine di procedere all'erogazione del farmaco, i Dipartimenti del Farmaco delle ASP di residenza dei pazienti sono tenuti a verificare la prescrizione regolare e continuativa di pregresse terapie ipolipemizzanti".

Prescrizione da parte delle UU.OO. di Cardiologia, Medicina interna, e Geriatria delle Aziende Sanitarie, nonché degli specialisti convenzionati interni e dei Medici di Medicina Generale (MMG).



ASSESSORATO DELLA SALUTE  
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica  
Servizio 7 - Farmaceutica  
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot. 51745

del 02.10.2023

Oggetto: scheda di prescrizione *acido bempedoico* e *acido bempedoico + ezetimibe*

Ai Commissari Strordinari  
delle Aziende Sanitarie

Ai Responsabili dei Servizi di Farmacia  
delle Aziende Sanitarie

Ai Referenti per l'Appropriatezza prescrittiva  
delle Aziende Sanitarie

e p.c. Al Settore HTA ed economia del farmaco  
dell'AIFA  
LORO SEDI

Pervengono allo scrivente Dipartimento alcune segnalazioni, da parte delle Aziende Sanitarie Provinciali, di inappropriata prescrizione e di criticità inerenti le schede di prescrizione delle specialità medicinali a base di *acido bempedoico* e *acido bempedoico + ezetimibe*.

Alla luce di quanto sopra riportato, si ritiene indispensabile che, ai fini della prescrizione a carico del Servizio Sanitario Regionale dei predetti farmaci, il medico prescrittore indichi nella scheda di prescrizione il valore di LDL.

Nella scheda di prescrizione è stato, altresì, specificato che la validità della prima prescrizione è al massimo di 3 mesi, in coerenza con l'indicazione dell'AIFA che indica l'opportunità di eseguire il primo *follow up* entro tale intervallo temporale.

Infine, per ottimizzare le modalità di gestione di tali prescrizioni, nella sezione 2 (*scheda di follow-up*) della citata scheda, è stato inserito il campo in cui riportare il nome della specialità medicinale prescritta.

La scheda così modificata, che si allega alla presente, entrerà in vigore a far data dal **9 ottobre p.v.** Le prescrizioni effettuate in data antecedente alla presente comunicazione potranno essere erogate sino a naturale scadenza.

Si chiede alle SS.LL. di adottare tutte le azioni necessarie a garantire la corretta applicazione ed il controllo delle suddette disposizioni.

## ACIDO BEMPEDOICO

### NOVITA' INTRODOTTE DAL 9 OTTOBRE 2023

- ai fini della prescrizione a carico del SSR il medico prescrittore è tenuto ad indicare il **valore di LDL**;
- la validità della **prima prescrizione** è al massimo di **3 mesi**;
- Verifica da parte del Servizio di Farmacia della ASP della terapia con statine ad alta potenza +ezetimibe alla massima dose tollerata **negli ultimi 6 mesi**.



REGIONE SICILIA

Scheda di prima prescrizione di acido bempedoico e dell'associazione fissa di acido bempedoico + ezetimibe

Prescrizione, ai sensi della nota AIFA 13, da parte delle UU.OO. di Cardiologia, Medicina Interna e Geriatria delle Aziende Sanitarie nonché degli specialisti convenzionati interni e dei Medici di Medicina Generale

Medico prescrittore \_\_\_\_\_
Centro prescrittore \_\_\_\_\_
(solo per gli Specialisti delle UU.OO. individuate)
Tel. \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome)
Data di nascita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ sesso M  F 
Codice fiscale
Residente a
ASP di residenza

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

Diagnosi

- Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote
 Ipercolesterolemia primaria non familiare
 Dislipidemia mista

Classe di rischio cardiovascolare

(fare riferimento alla Nota 13 per la classificazione del livello di rischio)

- Basso  Moderato  Alto  Molto alto

Distanza dal target terapeutico non superiore al 20% nonostante il trattamento di 1° e 2° livello 
(per i target raccomandati rispetto ai livelli di rischio fare riferimento alla nota 13)

- Es. per target LDL < 115 mg/dl --- (valore LDL non superiore a 145 mg/dl)
per target LDL < 100 mg/dl --- (valore LDL non superiore a 125 mg/dl)
per target LDL < 70 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 88 mg/dl)

Valore di LDL

Terapia in atto

- Statine alla massima dose tollerata  oppure Intolleranza alle statine 
Ezetimibe  oppure Intolleranza all'ezetimibe 
(in questo caso escludere acido bempedoico + ezetimibe)

Farmaco prescritto

(la validità della prima prescrizione è al massimo di 3 mesi)

- acido bempedoico 180 mg/die  acido bempedoico + ezetimibe 180/10 mg/die

Data prevista per il follow-up: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
(è opportuno eseguire il primo follow-up entro i primi 3 mesi di terapia)

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Timbro e firma del prescrittore

Verifica dell'impiego di pregresse terapie ipolipemizzanti

(a cura del Servizio di Farmacia dell'ASP di residenza del paziente)

Dall'analisi della scheda sanitaria individuale del paziente si rileva che negli ultimi sei mesi è stata  non è stata 
prescritta con continuità la specialità medicinale \_\_\_\_\_ al dosaggio di \_\_\_\_\_ e
che l'ultimo dosaggio del colesterolo LDL è pari a \_\_\_\_\_

Indicare se la terapia è stata sospesa per:  reazione avversa\*  mancata efficacia

In caso di switch di terapia indicare il/i farmaco/i e la relativa durata della terapia:

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_
Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_
Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

\*La comparsa di reazione avversa o la mancata efficacia devono essere documentate ai sensi della vigente normativa.



REGIONE SICILIA

Scheda di follow-up per la prescrizione di acido bempedoico e dell'associazione fissa di acido bempedoico + ezetimibe

Medico prescrittore \_\_\_\_\_

Centro prescrittore \_\_\_\_\_  
*(solo per gli specialisti delle UU.OO. individuate)*

Tel. \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome)

Data di nascita / / \_\_\_\_\_ sesso M  F

Codice fiscale

Residente a

ASP di residenza

**Da compilare a cura del paziente rispetto al precedente controllo:**

L'assunzione del farmaco è stata: regolare  irregolare

se irregolare, motivare le ragioni \_\_\_\_\_

Sono state modificate le altre terapie in corso? No  Sì

se sì indicare come \_\_\_\_\_

È stato/a ricoverato/a in ospedale? No  Sì

se sì indicare il motivo \_\_\_\_\_

**A cura del Medico prescrittore**

*(In caso di comparsa di eventi avversi si ricorda di compilare la scheda di segnalazione)*

Si conferma la classe di rischio cardiovascolare di appartenenza iniziale? No  Sì

Si conferma l'eleggibilità del paziente al trattamento? No  Sì

Farmaco prescritto \_\_\_\_\_

Data prevista per il Follow up: / / \_\_\_\_\_

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del paziente

Data / / \_\_\_\_\_

Timbro e firma del prescrittore



Prot. 38137

Del 09.08.2021

Oggetto: Schede per la prescrizione di Praluent (alirocumab) e Repatha (evolocumab) -  
aggiornamento

Farmaci Biologici  
PCSK9 inhibitors

Con la nota prot. n. 30674 del 07/04/2017 - aggiornamento n. 15 del PTORS e n. 46294 del 06/06/2017 - aggiornamento n. 19 del PTORS sono stati inseriti nel Prontuario rispettivamente i principi attivi **evolocumab** e **alirocumab**.

Successivamente sono state elaborate le schede per la prescrizione SSN dei suddetti principi attivi, che prevedono uno "*Spazio dedicato allo Specialista*", nel quale il clinico è deve biffare le condizioni di impiego del medicinale a carico del SSR, ed uno "*Spazio dedicato al Medico di Medicina Generale*". Per la dispensazione del medicinale è stato disposto la necessità di presentare la suddetta scheda, unitamente alla prescrizione *web-based*.

Con le determine n. 434 e n. 435 del 30/06/2022, pubblicate nella GURI n. 138 del 15006/2022, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha rispettivamente modificato le condizioni di impiego SSN, su Registro di Monitoraggio, dei medicinali **Praluent (alirocumab)** e **Repatha (evolocumab)**.

In particolare, a far data dal 16/06 c.a., la prescrizione dei suddetti medicinali in prevenzione secondaria è riservata ai pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C  $\geq 70$  mg/dL.

Pertanto, si ritiene utile modificare le schede per la prescrizione di **alirocumab** e di **evolocumab**. Le nuove schede, che ad ogni buon fine si allegano alla presente e che sostituiscono le precedenti, dovranno essere utilizzate a far data dal 05 settembre p.v. in via esclusiva per tutte le nuove prescrizioni.

La scheda, debitamente compilata, dovrà essere presentata, unitamente alla prescrizione *web-based*, al Farmacista che è tenuto a verificare la completezza dei dati inseriti, ai fini della dispensazione del medicinale al paziente.

## ALIROCUMAB (PRALUENT) - EVOLOCUMAB (REPATHA)

**RIMBORSABILITA': classe A-PHT, RRL Dispensato da centro prescrittore CON SCHEDA DI PRESCRIZIONE AIFA. Registro AIFA.**

Erogazione previa compilazione della scheda da parte del MMG, che attesti la preventiva prescrizione regolare di statina+ezetimibe al massimo della dose tollerata (in infarto recente <12 MESI nn è necessaria la scheda). **La scheda, compilata in ogni sua parte, deve essere inviata dal Centro Prescrittore alla Farmaceutica Territoriale dell'ASP di residenza del paziente che, una volta verificata la sussistenza delle condizioni di eleggibilità, rilascia l'autorizzazione** alla prescrizione *web based* del medicinale per la successiva dispensazione da parte della Farmacia dell'Azienda Sanitaria presso cui insiste il Centro. Per l' ipercolesterolemia familiare certificazione specialistica. In caso di reazione avversa alla statina acquisire la scheda di segnalazione.

**Pazienti adulti di età' ≤ 80 anni** affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, ipercolesterolemia non familiare e dislipidemia mista:

- In ASSOCIAZIONE a statina o statina+ ipolipidemizzante (ezetimibe/bempedoico) **in prevenzione primaria (x ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL ≥ 130 mg/dl e in prevenzione secondaria ( x ipercolesterolemia familiare eterozigote, ipercolesterolemia non familiare, dislipidemia mista con LDL ≥ 70 mg/dl) nonostante 6 mesi di statina+ipolipidemizzante alla massima dose tollerata.**
- MONOTERAPIA o associazione a ipolipidemizzante negli stessi casi di prima se il paziente è intollerante alla statina o l'uso di statina è controindicato.



REGIONE SICILIA

## Scheda per la prescrizione di alirocumab

Attestazione di aderenza al trattamento con statine ai sensi della Nota AIFA 13 alla dose massima tollerata e senza raggiungimento del target terapeutico

Centro prescrittore \_\_\_\_\_  
 Medico prescrittore \_\_\_\_\_  
 Tel. \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_  
 Data di nascita \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ sesso M  F   
 Codice fiscale \_\_\_\_\_  
 Residente a \_\_\_\_\_  
 ASP di residenza \_\_\_\_\_  
 Medico Medicina Generale: \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

### Spazio dedicato allo Specialista

La prescrizione di alirocumab è a carico del SSR solo se rispondente alle seguenti condizioni:

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista nei pazienti adulti  $\leq 80$  anni affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

a) in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target (in **prevenzione primaria** in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL o in **prevenzione secondaria** in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C  $\geq 70$  mg/dL) nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine;

b) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato (in **prevenzione primaria** in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL o in **prevenzione secondaria** in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C  $\geq 70$  mg/dL).

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma dello Specialista

### Spazio dedicato al Medico di Medicina Generale

Dall'analisi della scheda sanitaria individuale del paziente si rileva che negli ultimi sei mesi è stata  non è stata  prescritta con continuità la specialità medicinale \_\_\_\_\_ al dosaggio di \_\_\_\_\_ e che l'ultimo dosaggio del colesterolo LDL è pari a \_\_\_\_\_

Indicare se la terapia è stata sospesa per:  reazione avversa  mancata efficacia

In caso di switch di terapia indicare il/i farmaco/i e la relativa durata della terapia:

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

La comparsa di reazione avversa o la mancata efficacia devono essere documentate ai sensi della vigente normativa.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma del Medico di Medicina Generale



REGIONE SICILIA

## Scheda per la prescrizione di evolocumab

Attestazione di aderenza al trattamento con statine ai sensi della Nota AIFA 13 alla dose massima tollerata e senza raggiungimento del target terapeutico

Centro prescrittore \_\_\_\_\_  
 Medico prescrittore \_\_\_\_\_  
 Tel. \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_  
 Data di nascita \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ sesso M  F   
 Codice fiscale \_\_\_\_\_  
 Residente a \_\_\_\_\_  
 ASP di residenza \_\_\_\_\_  
 Medico Medicina Generale: \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

### Spazio dedicato allo Specialista

La prescrizione di evolocumab è a carico del SSR solo se rispondente alle seguenti condizioni:

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista nei pazienti adulti  $\leq 80$  anni affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

a) in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target (in **prevenzione primaria** in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL o in **prevenzione secondaria** in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C  $\geq 70$  mg/dL) nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine;

b) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato (in **prevenzione primaria** in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL o in **prevenzione secondaria** in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C  $\geq 70$  mg/dL).

Ipercolesterolemia familiare omozigote (riconosciuta presso centro di riferimento delle dislipidemie) in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma dello Specialista

### Spazio dedicato al Medico di Medicina Generale (da compilare nei casi in cui sono state selezionate le condizioni a o b)

Dall'analisi della scheda sanitaria individuale del paziente si rileva che negli ultimi sei mesi è stata  non è stata  prescritta con continuità la specialità medicinale \_\_\_\_\_ al dosaggio di \_\_\_\_\_ e che l'ultimo dosaggio del colesterolo LDL è pari a \_\_\_\_\_

Indicare se la terapia è stata sospesa per:  reazione avversa  mancata efficacia

In caso di switch di terapia indicare il/i farmaco/i e la relativa durata della terapia:

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

La comparsa di reazione avversa o la mancata efficacia devono essere documentate ai sensi della vigente normativa.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma del Medico di Medicina Generale



## Registri farmaci sottoposti a monitoraggio

REPUBBLICA ITALIANA  
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE  
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica  
Servizio 7 - Farmaceutica  
Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza

Farmaci Biologici  
PCSK9 inhibitors

Centri abilitati alla prescrizione degli anti-PCSK9 (evolocumab, alirocumab) ed inclisiran -  
Aggiornato al 05/12/2022



**ASP Enna**  
Azienda Sanitaria Provinciale di Enna

U.O.C. di Cardiologia-UTIC del P.O. "Umberto I"	28/11/2018
UOC di Medicina Interna-reparto COVID del P.O. "Umberto I"	14/04/2021

Nella scheda di eleggibilità è prevista una sezione (paziente già in trattamento..) in cui vanno dichiarate eventuali somministrazioni effettuate prima dell'inserimento del paziente in regime di monitoraggio:

- *Somministrazioni in uso compassionevole*
- *Studio clinico*
- *Campione gratuito*

Ai fini del rispetto dei criteri di eleggibilità, **lo status del paziente a cui bisogna fare riferimento, è quello prima di iniziare la terapia.**

I valori da inserire in eleggibilità sono quelli per cui il clinico decide di iniziare il trattamento.

Quindi a sistema vanno inseriti esclusivamente Richieste Farmaco (RF) che sono erogate a carico SSN mentre nella scheda eleggibilità vanno dichiarati i cicli erogati "non" a carico SSN

REPUBBLICA ITALIANA  
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE  
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica  
Servizio 7 Farmaceutica  
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot. n. 44713

Palermo, 04.10.2022

Oggetto: **Aggiornamento n. 75** del Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia

**Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie**

**Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie**

**AIP/AIOP**

**A Federfarma Sicilia**

e p.c. **Al Referente Tecnico della C.U.C.**

**LORO SEDI**

Inclisiran

**LEQVIO**

Inserito in PTORS:

- *in prevenzione primaria in pazienti di età  $\leq 80$  aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe;*
- *in prevenzione secondaria in pazienti di età  $\leq 80$  aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C  $\geq 70$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine.*

Registro AIFA. Prescrizione e dispensazione da parte dei Centri già individuati alla prescrizione di alirocumab ed evolocumab, il cui elenco è pubblicato sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute.

L'erogazione del farmaco potrà avvenire esclusivamente previa compilazione della scheda, in allegato alla presente, nella quale il MMG attesti la pregressa prescrizione regolare e continuativa di statine ad alta potenza + ezetimibe al massimo della dose tollerata ai sensi della nota AIFA 13.

Nei pazienti con infarto del miocardio recente (entro 12 mesi) e in quelli con storia di eventi cardiovascolari multipli non è obbligatorio compilare la suddetta scheda.

Nei casi di ipercolesterolemia familiare omozigote o eterozigote è necessario allegare una certificazione, redatta dallo specialista, relativa alla specifica tipologia di colesterolemia del paziente elaborata mediante l'utilizzo del Dutch Lipid Score.

In caso di intolleranza alla terapia con statine è necessario acquisire l'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) riportante le condizioni previste dal Registro AIFA. Periodicamente verrà monitorato il numero di pazienti posti in trattamento valutando altresì l'aderenza alla terapia.





REGIONE SICILIA

Scheda per la prescrizione di Inclisiran

Attestazione di aderenza al trattamento con statine ai sensi della Nota AIFA 13 alla dose massima tollerata e senza raggiungimento del target terapeutico

Centro prescrittore \_\_\_\_\_  
 Medico prescrittore \_\_\_\_\_  
 Tel. \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_  
 Data di nascita \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ sesso M  F   
 Codice fiscale \_\_\_\_\_  
 Residente a \_\_\_\_\_  
 ASP di residenza \_\_\_\_\_  
 Medico Medicina Generale: \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Spazio dedicato allo Specialista

La prescrizione di inclisiran è a carico del SSR solo se rispondente alle seguenti condizioni:

- a) in prevenzione primaria in pazienti di età  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe;
- b) in prevenzione secondaria in pazienti di età  $\leq 80$  aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C  $\geq 70$  mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine".

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma dello Specialista

Spazio dedicato al Medico di Medicina Generale

Dall'analisi della scheda sanitaria individuale del paziente si rileva che negli ultimi sei mesi è stata  non è stata  prescritta con continuità la specialità medicinale \_\_\_\_\_ al dosaggio di \_\_\_\_\_ e che l'ultimo dosaggio del colesterolo LDL è pari a \_\_\_\_\_

Indicare se la terapia è stata sospesa per:  reazione avversa  mancata efficacia

In caso di *switch* di terapia indicare il/i farmaco/i e la relativa durata della terapia:

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

Farmaco \_\_\_\_\_ Durata \_\_\_\_\_

La comparsa di reazione avversa o la mancata efficacia devono essere documentate ai sensi della vigente normativa.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma del Medico di Medicina Generale

## Rete Nazionale di Farmacovigilanza

### Cosa si intende per intolleranza?

In caso di intolleranza alla terapia con statine è necessario acquisire l'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) riportante le condizioni previste dal Registro AIFA. Periodicamente verrà monitorato il numero di pazienti posti in trattamento valutando altresì l'aderenza alla terapia.

*Il paziente deve presentare tutti i seguenti criteri stabiliti dall'International Lipid Expert Panel – Position Paper – Banach 2015:*



- Impossibilità a tollerare almeno 2 statine, di cui una alla dose iniziale (rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die) e la seconda ad una qualsiasi dose.
- Associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili, oppure associazione con significative alterazioni dei biomarkers (CPK >10 ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari).
- Risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione/riduzione della dose di statina.
- Sintomatologia/innalzamento dei biomarkers non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica).

## Bibliografia

- De Luca L et al. G Ital Cardiol 2023;24(3):229-240
- Arca M et al. G Ital Cardiol 2021;22:5S-8S
- Di Fusco SA et al. G Ital Cardiol 2023;24(6):490-498
- Cannon CP, et al. N Engl J Med 2015;372:2387-2397
- Sabatine MS et al. NEJM 2017
- Schwartz GG et al. NEJM 2018
- Di Fusco SA et al. G Ital Cardiol 2023;24(7):581-588
- Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519
- Nissen SE et al. NEMJ 388;15 (2023)
- Mach F et al. Eur Heart J 2019 E Nota 13 (ultima revisione Gennaio 2023)
- Registro di monitoraggio AIFA
- International Lipid Expert Panel- Position paper, Banach 2015
- Terap 4.0
- Assessorato della Salute – Regione Sicilia
- Agenzia Italiana del Farmaco