



Appunti di appropriatezza prescrittiva



Focus sui: Farmaci e colesterolo

Le dislipidemie rappresentano le principali cause dell'aterosclerosi e delle condizioni ad essa associate, quali la malattia coronarica, l'ischemia cerebrovascolare e la malattia vascolare periferica. Alle dislipidemie contribuiscono sia le anomalie genetiche sia lo stile di vita sedentario e le diete ad elevato contenuto di calorie, acidi grassi saturi e colesterolo.

In base all'ultimo rapporto OsMed (periodo gennaio-settembre 2013) i medicinali per il sistema cardiovascolare hanno rappresentato la categoria di farmaci maggiormente consumata dagli italiani e a maggior spesa, pari a quasi 2,9 miliardi di euro (48,1 euro pro capite).

Nello specifico dell'assistenza convenzionata i farmaci più utilizzati sono stati gli ACE-inibitori (119,6 DDD/1000 ab die), seguiti dai sartani (96,2 DDD/1000 ab die), dalle statine (63,7 DDD/1000 ab die) e dai calcio-antagonisti diidropiridinici.

Le statine mantengono il primo posto in termini di spesa, con 8,1 euro pro capite e compaiono tra i primi 30 principi attivi sia per spesa che per volume di consumi. **In particolare la rosuvastatina (3,9 euro pro capite) risulta il primo**

principio attivo a maggior spesa; l'atorvastatina, per effetto della perdita della copertura brevettuale, è al decimo posto.

In Italia il **43,9%** dei pazienti (fonte dati rapporto OsMed gennaio-settembre 2013) è risultato **aderente ai trattamenti** ipolipemizzanti, in crescita rispetto all'anno precedente; nell'ASL "VC" la percentuale di aderenza, è stimata intorno al **35%** (anno 2013), laddove il dato può essere influenzato dallo switch terapeutico, alla fascia C, determinato dall'aggiornamento della nota AIFA 13, avvenuto nell'aprile 2013.

Le terapie farmacologiche comprendono diversi farmaci, quali le resine sequestranti gli acidi biliari, i fibrati, l'ezetimibe e le statine. Queste ultime sono suddivise in 1° e 2° livello, in funzione dell'entità di riduzione del colesterolo LDL:

1° livello - inducono un abbassamento del C-LDL tra il 10 e il 35%: simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina, lovastatina;

2° livello - inducono un abbassamento del C-LDL tra il 38 e il 55%: simvastatina 80 mg, atorvastatina, rosuvastatina.

Farmaco	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali	Interazioni
Statine	Inibizione dell' HMG-CoA riduttasi	Epatotossicità-miopatie	Macrolidi, antifungini azolici, ciclosporina, calcio antagonisti non diidropiridinici inibitori delle proteasi gemfibrozil.
Fibrati	Attivatori dei recettori PPAR	G.I., miopatie, litogenesi biliare, aumento transaminasi	Anticoagulanti orali (gemfibrozil+statine aumentato rischio di miopatia 5%)
Ezetimibe	Inibisce processo di trasporto del colesterolo da parte degli enterociti digiuno.	G.I., mialgie, aumento transaminasi	Ciclosporina-warfarin
Resine sequestranti gli acidi biliari	Lega gli A. biliari, aumentando la sintesi epatica	Importanti effetti G.I., alterazioni del tempo di coagulazione.	Estrogeni soggetti a circolo entero-epatico. Interferiscono con l'assorbimento di molti farmaci.

Tabella 1—Farmaci ipolipemizzanti

Nota AIFA 13 aggiornata al 10/04/2013

Nota 94 del 06/12/2013

Quando a carico del SSN?

I farmaci per il trattamento delle iperlipidemie possono essere prescritti a carico del SSN nel rispetto delle limitazioni previste dalle note AIFA 13 e 94.

Le note AIFA di appropriatezza prescrittiva, sono uno strumento di controllo della prescrizione a carico del SSN che vuole far incontrare le scelte regolatorie con le prove di efficacia presenti in letteratura. **Per le altre indicazioni autorizzate, non previste dalle note AIFA, il farmaco si intende a carico del paziente (fascia C).** Nell'am-

bito della continuità assistenziale ospedale - territorio, è opportuno che **lo specialista**, qualora consigli un farmaco per l'iperlipidemia in dimissione o dopo visita ambulatoriale, indichi la fascia di rimborso del medicinale prescritto (**fascia A nota 13 o nota 94, fascia C**). Questo contribuisce a garantire un'informazione completa e corretta verso l'assistito prevenendo anche eventuali disguidi tra medico e paziente.

Nota 13

La nota 13 definisce i criteri per l'ammissione alla rimborsabilità delle terapie, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico (TT). Il calcolo del rischio cardiovascolare, deve essere effettuato *solo per pazienti senza evidenza di malattia*. Dopo tre mesi di dieta e di modifica dello stile di vita, previa l'esclusione di dislipidemie dovute ad altre patologie, si può valutare l'inizio della terapia farmacologica. L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere **continuativo e non occasionale**, così come il corretto stile di vita. E' inoltre raccomandabile, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci la scelta dell'opzione terapeutica meno costosa e l'ottimizzazione del dosaggio prima di considerare la sua sostituzione o la prescrizione di un'associazione. L'impiego di farmaci di seconda o terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea, a dosaggio adeguato e per un tempo congruo, si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo o abbia indotto effetti collaterali. Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il trattamento di prima scelta per la terapia d'ingresso.

La prescrizione a carico del SSN, in base alla nota 13, è possibile solo nei seguenti casi:

IPERCOLESTEROLEMIA NON CORRETTA DALLA SOLA DIETA, ESEGUITA PER ALMENO TRE MESI E IPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA.

Paziente con rischio Medio - Risk score 2%-3% con TT C-LDL < 130 mg/dl trattamento 1° Livello *Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi* 2° Livello *simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina*.

Paziente con rischio Moderato - Risk score 4%-5% con TT C-LDL < 115 mg/dl trattamento 1° Livello *simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina*.

Paziente con rischio Alto - Risk score >5% e < 10% con TT C-LDL < 100 mg/dl trattamento 1° Livello *simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina* (Se necessaria riduzione LDL > 50% preferire atorvastatina). Trattamento 2° Livello *rosuvastatina, ezetimibe più statine* (in associazione estemporanea o preconstituita; il trattamento con ezetimibe in monoterapia è rimborsato nei pazienti intolleranti alle statine).

Paziente con rischio Molto alto * - Risk score 4%-5% con TT C-LDL < 70mg/dl trattamento 1° Livello *atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina o rosuvastatina* (nei pazienti con evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine).

Nei pazienti in trattamento con statine con HDL basse (< 40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (>200 mg/dl) è indicato il trattamento con fibrati; il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggior sicurezza d'uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione statine e gemfibrozil è associata ad aumentato rischio di miopatia.

*Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (>40 mg). Trattamento 2° Livello: *ezetimibe più statine*.

DISLIPIDEMIE FAMILIARI (Ipercolesterolemia familiare monogenica, combinata e disbetalipoproteinemica).

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. In questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di riportare la colesterolemia a valori più bassi possibili.

Ipercolesterolemia familiare monogenica trattamento 1° Livello *simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina*. 2° Livello *ezetimibe più statine*; trattamento 3° Livello *Resine sequestranti gli acidi biliari (colestiramina)*.

Ipercolesterolemia familiare combinata trattamento 1° Livello *simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina*. 2° Livello *rosuvastatina, PUFA-N3, ezetimibe più statine*.

Disbetalipoproteinemica trattamento 1° Livello *simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina, fibrati*. 2° Livello *rosuvastatina, ezetimibe più statine*; trattamento 3° Livello *Resine sequestranti gli acidi biliari (colestiramina)*.

Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie trattamento 1° Livello *fibrati, PUFA-N3*. 2° Livello *fibrati in associazione a PUFA-N3*.

IPERLIPIDEMIE IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

con filtrato glomerulare compreso tra 15 e 60 mL/min/1.73m², le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi CV. Tutte le statine sono prevalentemente escrete attraverso il fegato nelle vie biliari e quindi con le feci nell'intestino; solo meno del 13% viene eliminato attraverso il rene in percentuale diversa a seconda della statina. Per livelli di TG >500 mg/dl è indicata la terapia con PUFA-N3.

Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia.

IPERLIPIDEMIA INDOTTA DA FARMACI

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati, dal 45 al 60%, **nei pazienti in terapia con farmaci immunosoppressivi** (ciclosporina e azatioprina) **dopo trapianto di organo solido**. La terapia con farmaci ipolipemizzanti deve essere intrapresa quando 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-ri- getto.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia (indotta in particolare dall'interferone). Nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale è necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello; il trattamento con simvastatina è controindicato.

La rimborsabilità a carico del SSN in sintesi

I **Fibrati** (Bezafibrato, Fenofibrato) vengono rimborsati dal SSN nei:

- pazienti già in trattamento con statine che presentino livelli di HDL basse (<40mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl);

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

- disbetalipoproteinemia (solitamente insieme a statine);
- iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie;
- nelle iperlipidemie indotte da farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi, quando sia predominante l'iperTG non corretta dalla sola dieta.

Le **Resine sequestranti gli acidi biliari (colestiramina)** vengono rimborsate dal SSN in due soli casi, come trattamento di 3° livello, nell'ambito delle dislipidemie familiari:

- ipercolesterolemia familiare, nel caso le statine più ezetimibe non siano sufficienti;
- disbetalipoproteinemia, nel caso statine più ezetimibe (e fibrati) non siano sufficienti.

Ezetimibe in monoterapia è rimborsato nei pazienti intolleranti alle statine per il conseguimento del target terapeutico.

Rosuvastatina viene rimborsata dal SSN nei seguenti casi:

- pazienti con rischio alto in trattamento con statine di primo

livello in cui l'obiettivo raccomandato di colesterolo LDL < 100 mg/dl non sia stato raggiunto;

- pazienti con rischio molto alto, come trattamento di 1° livello nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine;

- pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare monogenica (FH) come trattamento di 1° livello;

- nell'iperlipidemia familiare combinata e nella disbetalipoproteinemia come trattamento di 2° livello.

Gli **Omega 3-PUFA** sono rimborsati dal SSN in **nota 94** per sindrome coronarica acuta (o sofferta nei precedenti 90 giorni), con o senza innalzamento del tratto ST, nella posologia di 1 g/die per massimo 18 mesi in funzione della F.E. alla dimissione ospedaliera.



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, quando associati alla rosuvastatina possono determinarne una ridotta attivazione o un ridotto metabolismo. La pravastatina, un debole induttore del CYP3A4, riduce i livelli plasmatici degli inibitori dell'aromatasi.

Impatto economico

% riduzione LDL	C10AA - STATINE	Prezzo a confezione	Costo per 1 anno terapia
26-30%	Simvastatina 10 mg	€ 2,39	€ 43,61
26-30%	Pravastatina 20 mg	€ 1,41	€ 51,47
26-30%	Lovastatina 20 mg	€ 16,25	€ 197,71
31-35%	Atorvastatina 10 mg	€ 4,35	€ 52,93
31-35%	Simvastatina 20 mg	€ 5,64	€ 73,52
31-35%	Fluvastatina 80 mg	€ 11,64	€ 151,74
31-35%	Pravastatina 40 mg	€ 7,36	€ 191,89
31-35%	Lovastatina 40 mg	€ 16,25	€ 197,71
36-40%	Atorvastatina 20 mg	€ 7,96	€ 96,85
36-40%	Simvastatina 40 mg	€ 8,82	€ 114,98
36-40%	Rosuvastatina 5 mg	€ 22,49	€ 293,17
41-50%	Atorvastatina 40 mg	€ 9,56	€ 116,31
41-50%	Rosuvastatina 10 mg	€ 27,35	€ 356,53
51-55%	Atorvastatina 80 mg	€ 13,00	€ 158,17
51-55%	Rosuvastatina 20 mg	€ 41,36	€ 539,16
51-55%	Rosuvastatina 40 mg	€ 43,09	€ 561,71
15-20%	Ezetimibe 10 mg*	€ 52,67	€ 640,81
40-46%	Ezet.10+simvastatina 10 mg	€ 60,02	€ 730,24
45-51%	Ezet.10+simvastatina 20 mg	€ 62,53	€ 760,78
53-55%	Ezet.10+simvastatina 40 mg	€ 64,55	€ 785,54
	Bezafibrato 400 mg	€6,05	€73,60
	Fenofibrato 145 mg	€6,67	€81,16
	Fenofibrato 200 mg	€4,16	€75,92
	ω 3-PUFA 1-3g	€18,51	€337,81-€1.013,42



Tabella 2 Confronto molecola/costo per un anno di terapia (fonte dati CODIFA: ultimo aggiornamento febb. 2014)

Andamento prescrittivo

C10AA INIBITORI DELLA HMG CoA REDUTTASI	Spesa netta SSN x 1000 abitanti residenti anno 2013	DDD x 1000 abitanti residenti die anno 2013
ASL VC	9.671,19 €	65,66
Regione Piemonte	9.281,78 €	58,98
Italia	8.736,20 €	63,58

Tabella 3. Dati di spesa e consumo delle statine ATC C10AA 2013 (Fonte dati IMS Sfera Healths)

Principio Attivo	n° assistiti	n° confezioni	Spesa lorda	Dosi totali
ATORVASTATINA	7.382	54.390	€ 473.613,09	1.697.995
SIMVASTATINA	6.858	52.597	€ 336.328,53	1.013.990,80
ROSUVASTATINA	3.939	31.555	€ 935.615,89	1.017.870
PRAVASTATINA	736	10.559	€ 57.959,53	132.253,37
FLUVASTATINA	337	3.150	€ 41.597,28	106.371,99
LOVASTATINA	368	2.550	€ 43.106,76	40.973,33
EZETIMIBE	322	1.860	€ 97.966,2	55.800
EZET.+ SIMVASTATINA	805	5.451	€ 337.492,33	163.530
N3-PUFA	1.822	19.838	€ 367.201,38	198.380
FIBRATI	1.032	6.977	€ 59.895,65	143.931,75
COLESTIRAMINA	108	803	€ 3.645,62	2.753,14

Tabella 4. Dati di spesa e consumo STATINE ASL VC (fonte dati database prescrizioni SSN ASL VC, anno 2013)

Omega 3-PUFA

La nota AIFA 13 consente la prescrizione in regime SSN dei farmaci Omega 3-PUFA con posologia da 1 a 3 g/die.

NOTA AIFA 13

- 1) Iperlipemia familiare combinata già in terapia con statine nel caso permangono elevati i livelli di trigliceridi come trattamento di 2° livello;
- 2) Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie come seconda scelta ai meno costosi fibrati;
- 3) Pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave con trigliceridi > 500 mg/dl.

NOTA AIFA 94

- 1) Ricovero per **sindrome coronarica acuta** con o senza innalzamento del tratto ST;
 - 2) **Sofferta sindrome coronarica acuta** nei precedenti **90 giorni**.
- La durata del ciclo di trattamento rimborsabile è di 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione alla dimissione ospedaliera >40% e di 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione <40% alla dimissione ospedaliera.

La nota AIFA 94 consente la prescrizione in regime SSN degli Omega 3-PUFA dopo SCA, specificando la posologia di 1g/die e la durata del trattamento.

Sintesi Normativa



Note AIFA e Rimborsabilità SSN

~ **Riclassificazione del medicinale Xolair® (omalizumab).** Con provvedimento pubblicato sulla G.U. N.8 dell'11/01/14 AIFA ha riclassificato omalizumab, da classe H a classe A-PHT. La prescrizione in regime di SSN è soggetta a diagnosi e piano terapeutico (PT) di durata semestrale. Il medicinale è prescrivibile dal MMG e dal PLS per i pazienti in possesso del PT – AIFA e distribuito dalle farmacie aperte al pubblico in modalità “distribuzione per conto” (DPC).

~ **Riclassificazione del medicinale Questran® (colestiramina cloridrato).** Questran® già autorizzato e rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale è classificato, con provvedimento pubblicato sulla G.U. n. 27 del 03/02/2014, in **fascia A - nota 13.**

~ **Nota informativa importante su ranelato di stronzio.** L'Agenzia Italiana del Farmaco, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali, ha reso disponibili nuove ed importanti informazioni su restrizione nell'indicazione e raccomandazioni per il monitoraggio nell'uso di ranelato di stronzio. Le Agenzie regolatorie consigliano ai medici prescrittori di valutare il rischio di patologie cardiovascolari nel paziente prima di iniziare il trattamento e di monitorare il paziente a intervalli regolari (ogni 6-12 mesi). Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare o se l'ipertensione non è controllata. Ulteriori misure di minimizzazione del rischio includono: fornitura di materiale educativo per i medici al fine di garantire che solo i pazienti appropriati vengano trattati con il medicinale.

~ **Modalità distributiva di medicinali a base di EBPM.** A partire dal 18 marzo in Regione Piemonte, la prescrizione e la distribuzione delle specialità medicinali contenenti EBPM, rientrano nella modalità DPC per le indicazioni di: *“profilassi e trattamento della TVP con continuazione della terapia iniziata in ospedale, sia dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale”*. Per consentire al Farmacista l'individuazione di tale modalità distributiva, occorre che il medico prescrittore barri la **casella H** sul ricettario del SSN con l'avvertenza di non prescrivere sulla stessa ricetta altri farmaci al di fuori di quelli compresi nel PHT.

~ **Modifiche alle tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope.** Con il Decreto legge 20 marzo 2014, n. 36 sono state apportate alcune modifiche al Testo unico sugli stupefacenti (DPR 309/90); il testo approvato interviene sulle norme in materia di formazione delle tabelle che sono state completamente sostituite. Le tabelle sono ora cinque, nelle prime **quattro** (collegate al sistema sanzionatorio per gli usi illeciti) sono elencate le sostanze stupefacenti e psicotrope poste sotto controllo internazionale e nazionale; la **quinta** detta **“Tabella dei medicinali”** (in cui sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti e psicotrope di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario) è divisa in cinque sezioni e ricalca la precedente tabella II.

La nuova tabella consente la completa continuità nella produzione, prescrizione, distribuzione e dispensazione, con particolare riferimento alle prescrizioni dei medicinali per la terapia del dolore e dei medicinali impiegati in corso di trattamento per la disassuefazione degli stati di dipendenza. Le modalità di prescrizione e di dispensazione restano invariate per tutte le terapie con medicinali a base di stupefacenti, così come le modalità di gestione dei medicinali da parte degli operatori del settore farmaceutico. Per approfondimenti <http://www.salute.gov.it>

Appunti di appropriatezza prescrittiva



A.S.L. VC

Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli

S.C. Farmaceutica Territoriale
Direttore Dott.ssa Alessia Pisterna
Corso M. Abbiate, 21
13100 Vercelli

Tel.: 0161593-920/938

Fax: 0161-593922

E-mail: farmacia.territoriale@aslvc.piemonte.it