

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma

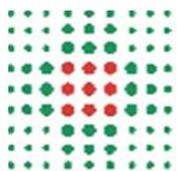
Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Servizio Farmaceutica Territoriale

STATINE

Modalità prescrittive e di
dispensazione, dati di consumo e
sicurezza

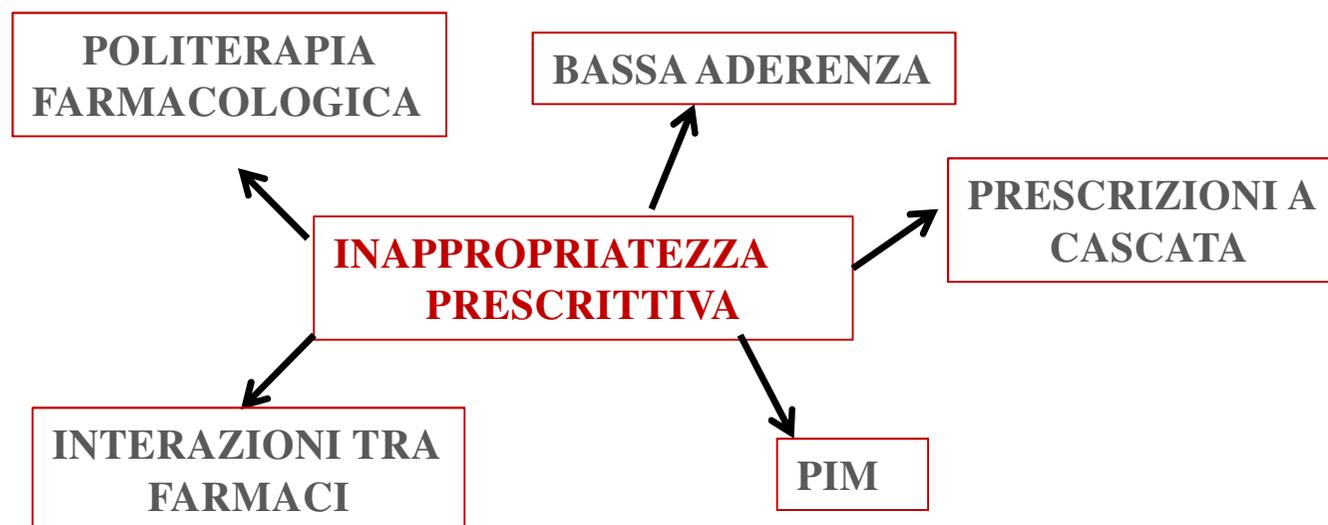
16 novembre 2019

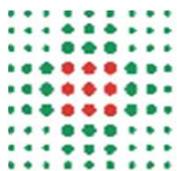
Dott.ssa Giovanna Negri



Con **APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA** ci si riferisce a quanto la scelta di farmaco sia **ADEGUATA ALLE ESIGENZE DEL PAZIENTE** ma anche al **CONTESTO SANITARIO** in cui si opera.

Sono molteplici i criteri che possono alterare l'**APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA** e l'**ADERENZA ALLA TERAPIA**





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma

NOTA AIFA N.13

**DETERMINA 27 settembre 2019:Modifica della Nota di cui alla determina
AIFA n. 617/2014.
(Determina n. DG/1432/2019). (19A06232)
GU Serie Generale n.238 del 10-10-2019**

NOVITA'

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

Limitatamente ai pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista, ipertensione essenziale e/o malattia coronarica stabile, già stabilmente controllati, in modo adeguato, con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati in concomitanza e in modo estemporaneo, è ammessa la rimborsabilità della combinazione a dose fissa degli stessi principi attivi esclusivamente per i medesimi dosaggi e per il trattamento di dislipidemie già incluse nella Nota 13.

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 ≥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/1.73m²). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score ≥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/1.73m²).

Pazienti con:

- dislipidemia familiare
- ipertensione severa
- diabete senza fattori di rischio CV

e senza danno d'organo

- con ICR moderata



con:

- malattia coronarica
- stroke ischemico
- arteriopatie periferiche
- pregresso infarto
- bypass aorto-coronarico
- con diabete e uno più fattori di rischio
- e/o marker di danno d'organo
- con grave IRC



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

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi¹, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

Ipolipemizzanti:	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
Fibrati: - bezafibrato - fenofibrato - gemfibrozil	CATEGORIE DI RISCHIO²			
Statine: - simvastatina - pravastatina - fluvastatina - lovastatina - atorvastatina - rosuvastatina	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(**)	
	Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
Altri: - PUPA-N3 - ezetimibe			Preferenzialmente atorvastatina se	

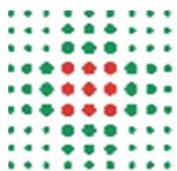
Pazienti con rischio molto alto: -score ≥10%	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50% atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§ rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati ³	

⁽¹⁾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.

⁽²⁾ Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita.

⁽³⁾ Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia § Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascularizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥40 mg).

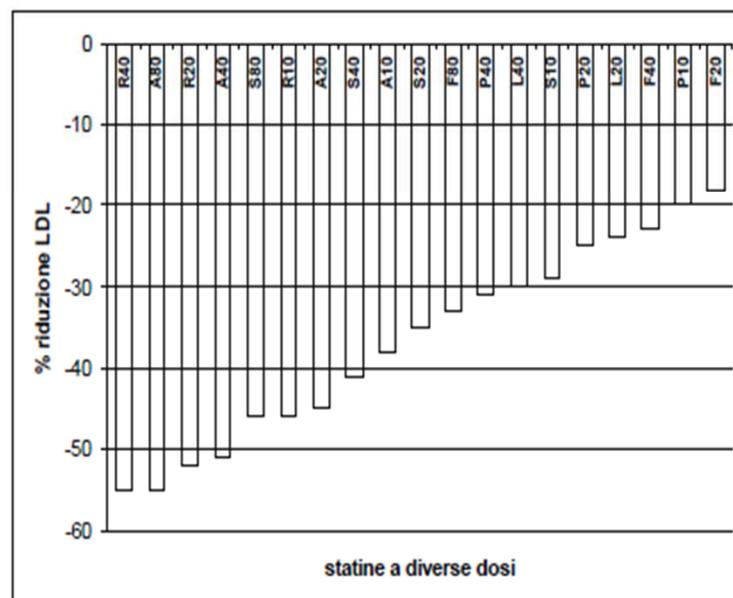
⁴ Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.



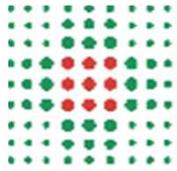
NOTA 13

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).



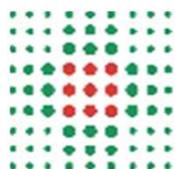
I principi attivi più efficaci sono sulla sinistra del grafico (A=atorvastatina F=fluvastatina P=pravastatina R=rosuvastatina S=simvastatina L=lovastatina. La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco)



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.



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
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina(**)	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	
DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERCHILOMICRONEMIE e IPERTRIGLICERIDEMIE	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

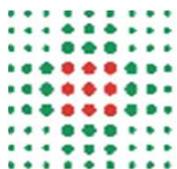
Dislipidemie familiari

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.



Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
• per livelli di Trigliceridi ≥ 500 mg/dL	PUFA-N3
• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	I ^a scelta: simvastatina + ezetimibe II ^a scelta: altre statine a minima escrezione renale*

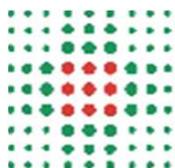
Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Per il trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con insufficienza renale (eGFR < 60 ml/min/1.73m²) 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.



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

<u>Farmaci prescrivibili a carico del SSN</u>	
<u>Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi</u>	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.

Iperlipidemia indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLVL), 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 antirigetto.

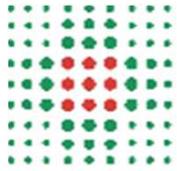
Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari,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

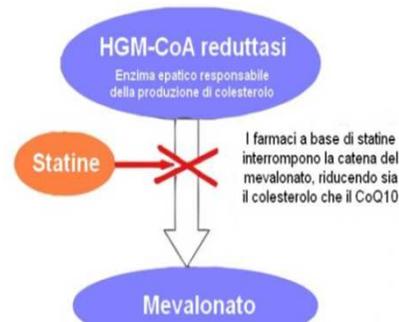
Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente e laddove, per motivi clinici 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.

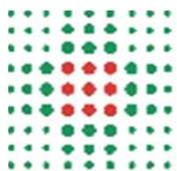
E' stato dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo ed exemestane) possono aumentare il livello del colesterolo sierico in meno del 7% dei pazienti trattati. Poiché l'anastrozolo a dosi molto elevate è un inibitore del CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C8/9 e il letrozolo è un modesto inibitore 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.



MECCANISMO D'AZIONE

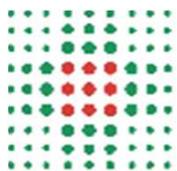


inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno agendo sull'enzima HMG-CoA reduttasi che converte la molecola di 3-idrossi -3-metilglutaril-CoA in acido mevalonico , precursore del colesterolo.

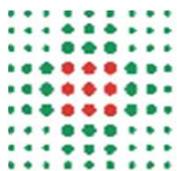


INTERAZIONI CLINICAMENTE RILEVANTI

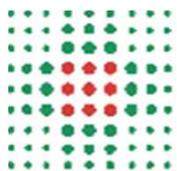
ATC	Farmaco in oggetto	Farmaco interagente/classe di farmaci	ATC	Meccanismo interazione	Effetto clinico	Management/Alternativa
C10AA	Statine	Fibrati	C10AB	I fibrati inibiscono la ricaptazione delle statine negli epatociti, con conseguente accumulo nel plasma.	Miopatia e rabdomiolisi.	1. Ai sensi della scheda tecnica, limitare l'uso dell'associazione alle casistiche ivi specificate
C10BA02	Simvastatina+Ezetimibe					2. Ridurre del 50% le dosi delle statine



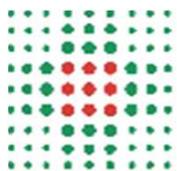
ATC	Farmaco in oggetto	Farmaco interagente/classe di farmaci	ATC	Meccanismo interazione	Effetto clinico	Management/Alternativa
C10AA01	Simvastatina		J02AB	Gli azoli inibiscono l'enzima CYP3A con conseguente aumento concentrazioni statine.	Miopatia e rabdomiolisi.	1. Monitorare CPK
C10BA02	Simvastatina+Ezetimibe					2. Preferire la pravastatina, (non metabolizzata in modo esteso dal CYP3A e genericabile)
C10AA02	Lovastatina		J02AC			
C10AA05	Atorvastatina	Antifungini azolici				



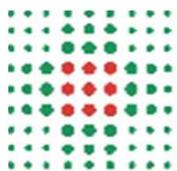
ATC	Farmaco in oggetto	Farmaco interagente/classe di farmaci	ATC	Meccanismo interazione	Effetto clinico	Management/Alternativa
C10AA01	Simvastatina			I macrolidi inibiscono le isoforme del CYP3A con aumento concentrazioni della statina.	Miopatia e rabdomiolisi: dolori muscolari, stanchezza e arti molli.	1. Preferire altri antibiotici con spettro e indicazioni simili
C10BA02	Simvastatina+Ezetimibe					
C10AA02	Lovastatina					
C10AA05	Atorvastatina	Macrolidi	J01FA			2. Preferire la pravastatina, (non metabolizzata in modo esteso dal CYP3A e genericabile)



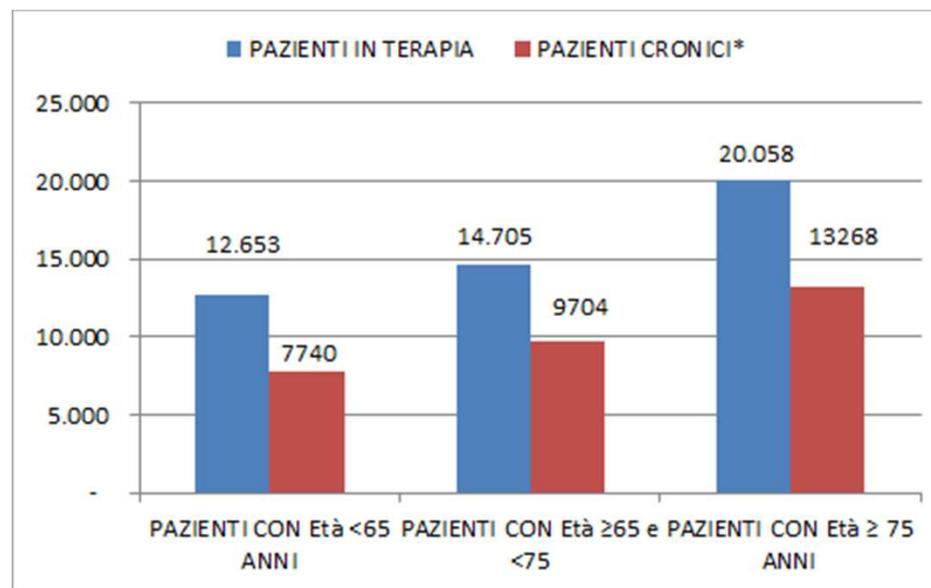
ATC	Farmaco in oggetto	Farmaco interagente/classe di farmaci	ATC	Meccanismo interazione	Effetto clinico	Management/Alternativa
C10AA01	Simvastatina	amiodarone	C01BD01	L'amiodarone inibisce diversi CYP con aumento concentrazioni della statina.	Miopatia e rabdomiolisi.	Preferire la pravastatina, (non metabolizzata in modo esteso dal CYP3A e genericabile)
C10BA02	Simvastatina+Ezetimibe					
C10AA02	Lovastatina					
C10AA05	Atorvastatina					



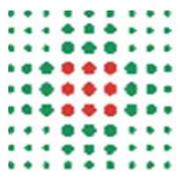
ATC	Farmaco in oggetto	Farmaco interagente/classe di farmaci	ATC	Meccanismo interazione	Effetto clinico	Management/Alternativa
C10AA01	Simvastatina	Diltiazem	C08DB01	Aumento concentrazioni della statina per inibizione del CYP3A da parte	Miopatia e rabdomiolisi.	Preferire la <u>pravastatina</u> , (non me
C10BA02	Simvastatina+Ezetimibe					
C10AA02	Lovastatina					
C10AA05	Atorvastatina					



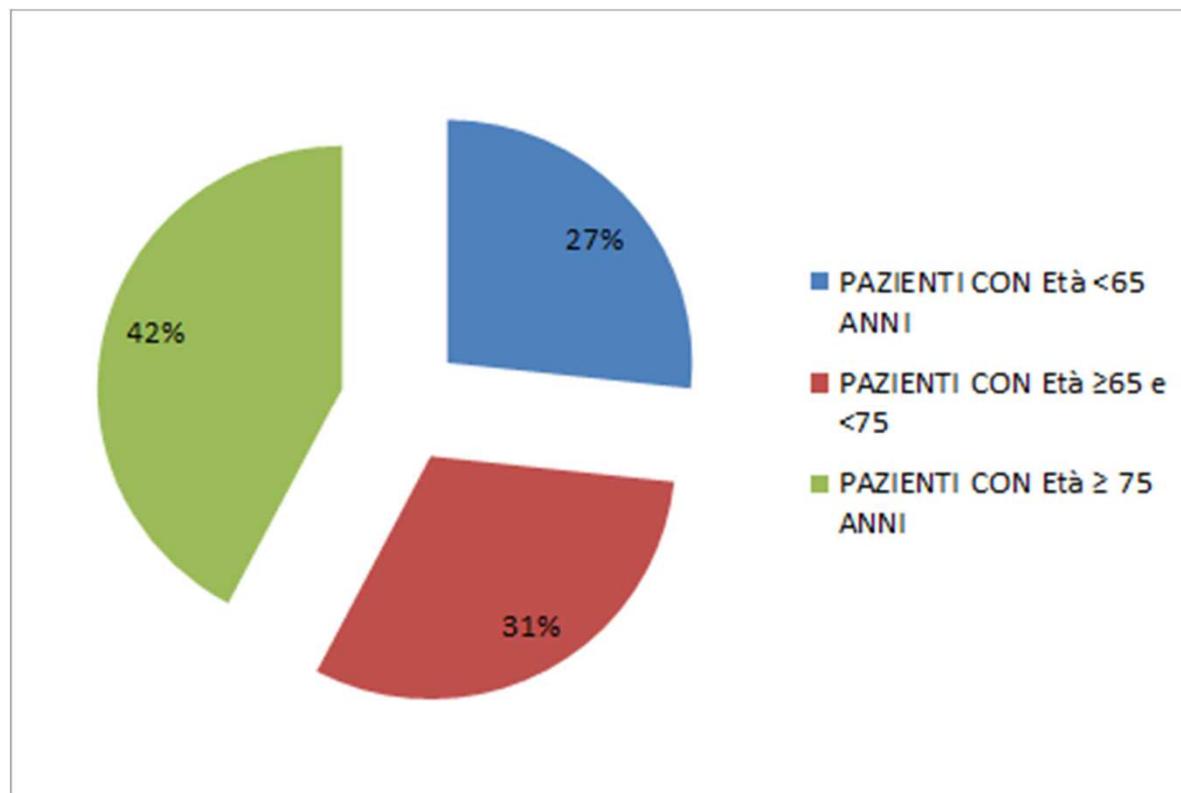
Pazienti in terapia I semestre 2019 AUSL di Parma

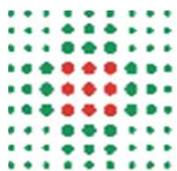


* I PAZIENTI CHE HANNO RITIRATO Più DI 90 DDD NEL PERIODO CONSIDERATO SONO STATI CONSIDERATI COME CRONICI



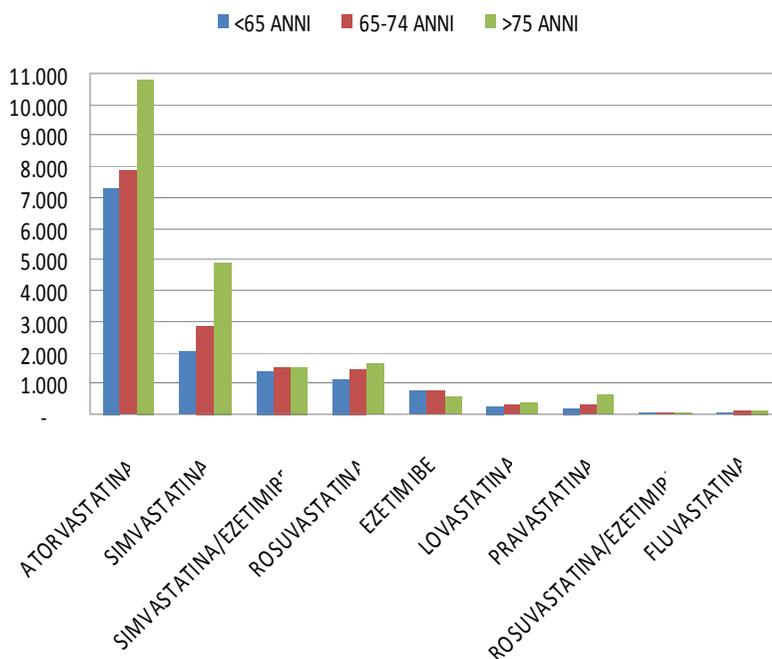
AUSL di Parma - Pazienti I semestre 2019: suddivisione percentuale per fascia d'età



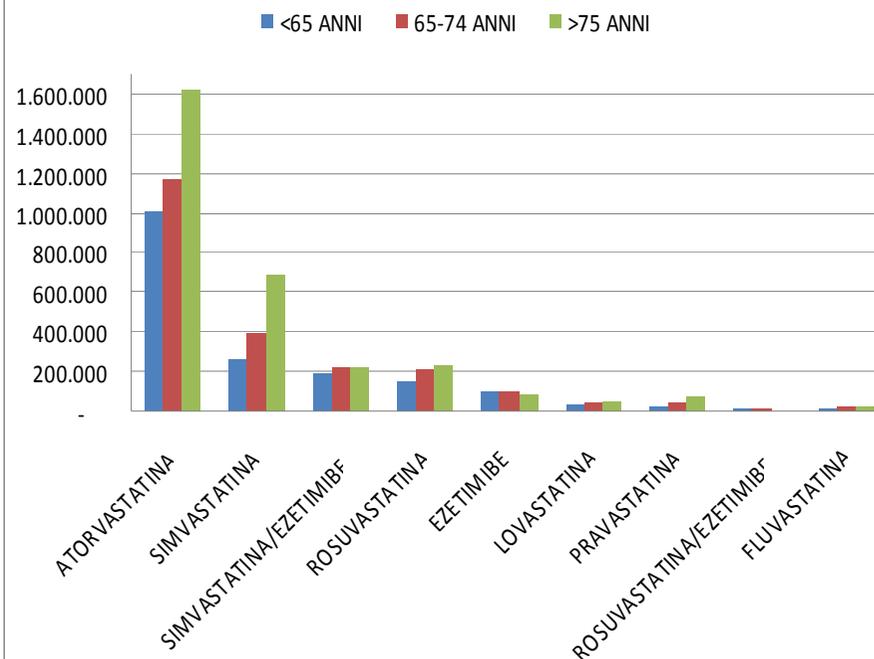


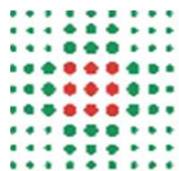
N. Pazienti e DDD per principio attivo Periodo: I semestre 2019

PAZIENTI IN TERAPIA PER PRINCIPIO
ATTIVO E FASCIA D'ETA'

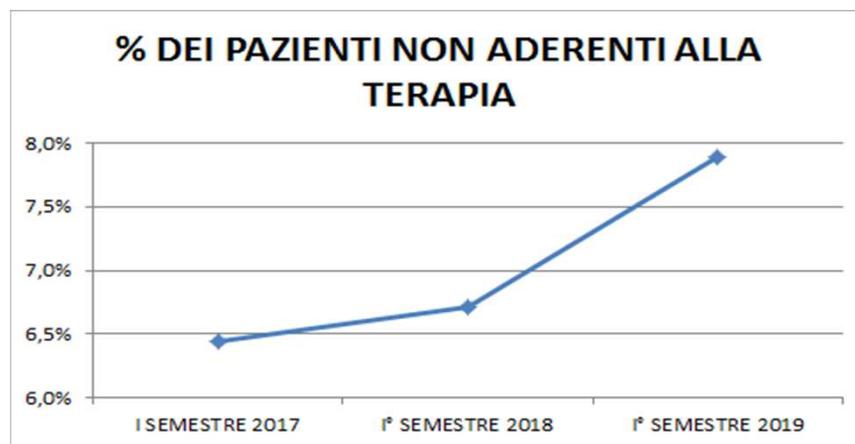


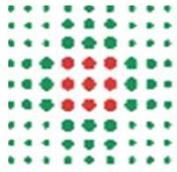
UNITA' POSOLOGICHE EROGATE
PER PRINCIPIO ATTIVO E FASCIA D'ETA'





ADERENZA nei pazienti con età \geq 65 anni			
ANNO	N. pz che hanno assunto almeno 1 Farmaco con gli ATC considerati	N. pz con bassa aderenza	%
I SEMESTRE 2017	33.515	2.160	6,4%
I° SEMESTRE 2018	34.092	2.287	6,7%
I° SEMESTRE 2019	34.763	2.744	7,9%





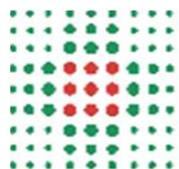
ANTI-PCSK9

Meccanismo d'azione:

Anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9 (Protein Convertase Sbttilisin/Kexin type 9), enzima che dettrmina la degradazione dei recettori cellulari dell LDL. L'inibizione della PCSK) favorisce la ricaptazione cellulare delle LDL determinando un effetto ipolipemizzante.

TABELLA 1. SCHEDE RIASSUNTIVE SULLE MODALITÀ PRESCRITTIVE DI EVOLOCUMAB E ALIROCUMAB

	Evolocumab	Alirocumab
Indicazioni registrate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato. ▪ In associazione ad altre terapie ipolipemizanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.
Indicazioni a carico del SSN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare omozigote. 	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In prevenzione primaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di C-LDL ≥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. ▪ In prevenzione secondaria in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di C-LDL ≥100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine. 	

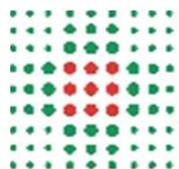


RACCOMANDAZIONE

Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in **prevenzione primaria** a carico del SSN nei seguenti scenari clinici:

- *pazienti di età ≥ 12 anni e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).*
- *pazienti di età ≥ 18 anni e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)*
 - *in cui sono state escluse cause secondarie di ipercolesterolemia*
 - *che presentano un Dutch Lipid Score >8*
 - *in cui si è dimostrata la presenza di livelli di C-LDL > 130 mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi,*
 - *che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe (vedi raccomandazioni al quesito 2) senza raggiungere il target*
Oppure
 - *che presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA e applicando l'algoritmo definito in Fig. 1.*

Il G.d.L. ritiene che, nella prevenzione primaria CV, evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello in particolare in presenza di un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni molto alto (carte SCORE $\geq 10\%$) e dopo aver accertato in ripetute misurazioni una distanza rilevante dal valore di C-LDL previsto di 130 mg/dL.

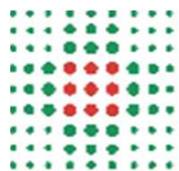


Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in **prevenzione secondaria** nei seguenti scenari clinici:

- *pazienti di età ≥ 12 anni e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).*
- *pazienti di età ≥ 18 anni e ≤ 80 anni con:*
 - ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)
 - Ipercolesterolemia non familiare
 - dislipidemia mista
- *in cui si è dimostrata la presenza di livelli di C-LDL ≥ 100 mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi*
 - ◆ *che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe (vedi raccomandazioni al quesito 2) senza raggiungere il target*

Oppure
 - ◆ *presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA e applicando l'algoritmo definito in Fig. 1.*

Il G.d.L. ritiene che, nella prevenzione secondaria CV, evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello dopo aver accertato in ripetute misurazioni una distanza rilevante dal valore di LDL previsto di 100 mg/dL.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma

GRAZIE