

MODIFICHE RELATIVE ALLA PRESCRIVIBILITÀ DEGLI AB ANTI-PCSK9

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La Gazzetta Ufficiale pubblicata il 15 giugno 2022 reca le determinazioni AIFA 434/2022 (1) e 435/2022 (2) relative alla rinegoziazione dei medicinali alirocumab (Praluent) ed evolocumab (Repatha) (3).

La determina riguarda la **modifica del registro** dedicato al monitoraggio e **l'indicazione degli specialisti** che possono prescrivere il farmaco a carico del SSN.

Le **indicazioni per la rimborsabilità** sono:

- prevenzione primaria di pazienti di età < 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di colesterolo LDL (C-LDL) \geq 130 mg/dL:
 - nonostante almeno 6 mesi di terapia con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata più ezetimibe;
 - oppure con documentata intolleranza alla statina e/o all'ezetimibe;
- prevenzione secondaria di pazienti di età < 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di C-LDL \geq 70 mg/dL:
 - nonostante almeno 6 mesi di terapia con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata più ezetimibe;
 - oppure dopo una rilevazione di C-LDL \geq 70 mg/dL in pazienti con:
 - IMA recente (< 12 mesi);
 - eventi cardio-vascolari (CV) multipli;
 - oppure con documentata intolleranza alla statina e/o all'ezetimibe.

Le **indicazioni relative alla prescrizione** sono quelle della Ricetta Ripetibile Limitativa (RRL): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri e di centri specialistici individuati dalle regioni o su prescrizione di cardiologo, internista, neurologo, endocrinologo.

Le **indicazioni autorizzate per alirocumab ed evolocumab** (non solo quelle relative alla rimborsabilità da parte del SSN) sono:

- ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista:
 - adulti con ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:
 - in associazione a una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il C-LDL con la dose massima tollerata di statine;
 - in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata
- adulti con malattia CV aterosclerotica accertata per ridurre il rischio CV riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:
 - in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti;
 - in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato.

Per **evolocumab** è identificata la seguente **ulteriore indicazione**:

- ipercolesterolemia familiare omozigote in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età (anche se in scheda tecnica l'età minima indicata è 10 anni).

Definizione di intolleranza alle statine ai fini della rimborsabilità:

- impossibilità a tollerare almeno due 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) ed una seconda statina a qualsiasi dose;



Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore)(vdg@iol.it)
 Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco,
 Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

- associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine, confermati e non tollerabili, oppure associazione con significative alterazioni dei biomarcatori (CPK > 10 volte il limite superiore di normalità – ULN –, in assenza di sforzi muscolari) (4);
- risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarcatori alla sospensione/riduzione della dose di statina;
- sintomatologia/innalzamento dei biomarcatori non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine, quali ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica).

Definizione di SAMS (Sintomatologia Muscolare Associata alle Statine) secondo l'*European Atherosclerosis Society* (EAS 2015) (5): livelli di CPK:

- In presenza di sintomatologia muscolare:
 - normali, in genere definiti mialgia: potrebbero essere associati alla terapia con statina; la causalità è incerta per scarsa evidenza di sintomi muscolari negli RCT;
 - aumentati ma < 10 x ULN: lievi innalzamenti dei livelli di CPK in presenza di dolori muscolari sono comunemente dovuti ad aumentato esercizio fisico, ma potrebbero anche essere dovuti alla terapia con statina; questo potrebbe indicare un aumentato rischio di dolori muscolari più severi;
 - > 10 x ULN: in genere definiti dalle agenzie regolatorie miosite o miopatia (anche in assenza di biopsia muscolare o debolezza muscolare clinicamente dimostrata). Gli RCT mostrano incidenza di 1/10.000 per anno con la dose *standard* di statina. Il dolore è tipicamente generalizzato e prossimale e potrebbe presentarsi debolezza. Potrebbe essere associato a patologia muscolare sottostante;
 - > 40 x ULN: definiti rhabdomiolisi quando associati a danno renale e/o mioglobinuria;
- In assenza di sintomatologia muscolare:
 - aumentati ma < 4 x ULN: riscontrati incidentalmente potrebbero essere correlati con la terapia con statina. Considerare la funzionalità tiroidea e l'attività fisica svolta;
 - > 4 x ULN: aumenti asintomatici sono stati osservati in RCT nei quali CPK veniva misurata regolarmente. Il significato clinico non è chiaro.

Bibliografia

1. AIFA. Determina 20 maggio 2022: rinegoziazione [Praluent](#).
2. AIFA. Determina 20 maggio 2022: rinegoziazione [Repatha](#).
3. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n 138 del [15 giugno 2022](#).
4. Jacobson TA, et al. NLA task force on statin safety. 2014 update. *J Clin Lipidol* [2014, 8: S1-4](#).
5. Bonaiti F, Casula M. Eventi avversi muscolo-scheletrici associati alla terapia con statine. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* [2019, 11: 5-14](#).