

GAZZETTA UFFICIALE N.255 DEL 02 NOVEMBRE 2005

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 27 ottobre 2005

Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004, recante: Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF

IL DIRETTORE GENERALE

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

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministero della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze, n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopraccitato;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2004, di nomina del dott. Nello Martini, in qualita' del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del registro visti semplici dell'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 (Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)`, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 259 del 4 novembre 2004;

Visti i recenti provvedimenti di autorizzazione all'immissione in commercio di nuove specialita' medicinali, con indicazioni terapeutiche identiche a quelle di alcune specialita' medicinali sottoposte alle note AIFA, di cui alla determinazione succitata;

Visto l'estratto della determinazione n. 107 del 5 agosto 2005, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 193 del 20 agosto 2005 concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialita' medicinale per uso umano (Vytorin` (associazione di ezetimibe e simvastatina);

Vista la determinazione/C n. 55/2005 del 5 agosto 2005, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 195 del 23 agosto 2005 concernente il regime di rimborsabilita' e prezzo di vendita della specialita' medicinale (Osseor` (ranelato di stronzio), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea;

Vista la determinazione/C n. 56/2005 del 5 agosto 2005, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 195 del 23 agosto 2005 concernente il regime di rimborsabilita' e prezzo di vendita della specialita' medicinale (Protelos` (ranelato di stronzio), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea;

Ritenuto, pertanto, di dover rettificare le note 13 e 79, in quanto integrate dai nuovi principi attivi: associazione di ezetimibe e simvastatina e ranelato di stronzio, come dall'estratto e dalle determinazioni di cui ai punti precedenti;

Tenuto conto del parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS), di cui all'art. 19 del decreto del Ministero della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze succitato, nella seduta del 12 luglio 2005 a seguito di riesame delle note AIFA 2004;

**Determina:**

**Art. 1.**

1. L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo delle note 13 e 79, di cui all'allegato 3 della determinazione 29 ottobre 2004 (Note AIFA 2004`, fatti salvi i rispettivi elenchi di medicinali afferenti.

**Art. 2.**

La presente determinazione e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 27 ottobre 2005

Il direttore generale: Martini

## Nota 13

<p>Ipolipemizzanti:</p> <p>Fibrati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezafibrato</li> <li>- fenofibrato</li> <li>- gemfibrozil</li> </ul> <p>Statine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atorvastatina</li> <li>- fluvastatina</li> <li>- pravastatina</li> <li>- rosuvastatina</li> <li>- simvastatina</li> <li>- simvastatina + ezetimibe</li> </ul> <p>Altri ipolipemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- omega-3-estere</li> </ul>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dislipidemie familiari: <ul style="list-style-type: none"> <li>bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato;</li> <li>atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe;</li> <li>omega-3-estere</li> </ul> </li> <li>- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni <math>\geq</math> 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità] (prevenzione primaria);</li> <li>▪ in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria);</li> </ul> <p style="margin-left: 40px;">atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina;</p> </li> <li>- in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria); <p style="margin-left: 40px;">omega-3-estere</p> </li> </ul> <p>Limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg) e delle associazioni di simvastatina + ezetimibe, la prescrizione e la rimborsabilità sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, allo scopo di una più adeguata valutazione della tollerabilità e del profilo di beneficio-rischio.</p> <p>L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).</p> <p>La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (<a href="http://www.cuore.iss.it">www.cuore.iss.it</a>). Le Carte del Rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in collaborazione con il Ministero della Salute e le Regioni per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.</p> <p>Il riferimento all'età di 69 anni nelle Carte del Rischio, si deve intendere 69 anni e oltre; per i nuovi trattamenti nei soggetti con più di 69 anni il medico valuta e definisce le condizioni ed i fattori di rischio giustificativi dell'impiego delle statine.</p>
--	--

## Motivazioni e criteri applicativi

### *Dislipidemie familiari*

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronaria. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Più recentemente è stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla patofisiologia delle alterazioni lipoproteiche (chilomicronemia, disbetalipoproteinemia, iperlipemia combinata, ipertrigliceridemia, carenza della lipasi epatica, ipercolesterolemia, difetto di ApoB100). La rarità di alcune di queste forme, la complessità della classificazione e dell'inquadramento genetico e l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci suggeriscono di fare riferimento a centri specializzati cui indirizzare i pazienti ai quali viene formulata un'ipotesi diagnostica di dislipidemia familiare. Per i pazienti con diagnosi accertata di dislipidemia familiare tutti i farmaci ipolipemizzanti sono in fascia A.

*Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni  $\geq 20\%$  in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità].*

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, ipertensione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia.

L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli.

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità (Progetto Cuore, [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi.

Solo per due molecole (pravastatina e simvastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Per le restanti molecole si dispone solo dell'end-point surrogato della riduzione del colesterolo.

**Bibliografia di riferimento**

1. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.
2. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**: 229-34.
4. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; **102**: 1014-9.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; **342**: 145-53.
6. Progetto Cuore. *Italian Heart Journal* 2004, in press.
7. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; **102**: 1893-900.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-9.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; **279**: 1615-22.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-7.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 7-22.
12. Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; **361**: 1149-1158.
13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; **341**: 410-8.
14. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; **354**: 447-455.

## NOTA 79

<p>Bifosfonati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ac. alendronico</li> <li>- ac. risedronico</li> <li>- raloxifene</li> <li>- ranelato di stronzio</li> </ul>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN per il trattamento delle lesioni osteoporotiche è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico, raloxifene;</li> <li style="padding-left: 20px;">nelle donne che non tollerano il trattamento con bifosfonati o in cui il trattamento con bifosfonati è controindicato: ranelato di stronzio;</li> <li>- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico;</li> <li>- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini in trattamento da almeno 3 mesi con dosi &gt; 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico;</li> <li>- profilassi primaria di fratture osteoporotiche in donne in menopausa o uomini di età &gt; 50 aa in trattamento da almeno 3 mesi con dosi &gt; 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi: ac. alendronico, ac. risedronico.</li> </ul> <p>In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D. Va, inoltre, sottolineata la necessità di effettuare un adeguato esercizio fisico e di modificare le condizioni ambientali ed individuali favorevoli ai traumi per la prevenzione delle fratture. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti e tre i principi attivi non sono privi di effetti collaterali anche gravi, dei quali bisogna tenere conto nella valutazione complessiva della terapia.</p> <p>La prescrizione dei bifosfonati e raloxifene non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.</p>
--	---

### Motivazioni e criteri applicativi

- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa.*

Per ognuno dei tre farmaci è documentata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture post-menopausali (1-8). L'entità di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT), è compresa fra 10 e 20; l'effetto è più modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore. L'utilità di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi ma senza fratture pregresse è fortemente limitata dalla minore frequenza di fratture (NNT~100) e dalle riserve sull'accuratezza della densitometria minerale ossea come singolo indicatore del rischio di fratture (9-11). Va ricordato inoltre che per la prevenzione delle fratture, e particolarmente quelle del femore, sono necessari anche provvedimenti non farmacologici, come l'esercizio fisico, un ambiente che minimizzi il rischio di traumi (12, 13) ed un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D.

- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini.*

L'efficacia è stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato (14), al quale pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del trial (241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

- *Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per più di 3 mesi con più di 5 mg/die di prednisone.*

Effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in un *trial* randomizzato per il risedronato (15) e, più recentemente, per l'alendronato (16), mentre un *trial* con etidronato (17) aveva ottenuto una riduzione di fratture statisticamente non significativa. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi, che induce il rischio di osteoporosi clinicamente significativa e di conseguenti fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti per 6 o più mesi. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti nelle donne in post-menopausa.

Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bifosfonati, il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. Esso associa agli effetti sull'osso quello di ridurre fattori aterogeni come il colesterolo e le lipoproteine LDL (4-6); non è ancora noto se quest'effetto su indicatori biochimici si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, altri).

I tre farmaci della nota non sono privi di effetti indesiderati: l'alendronato può causare o accentuare esofagite (18,19) particolarmente in donne con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Secondo i dati riportati in alcuni piccoli *trial* pubblicati in abstract e un *trial* comparativo su 515 donne (20), il risedronato risulterebbe meglio tollerato. È tuttavia necessario tener presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai *trial*, ma dalla più estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d'azione: effetti minori sono le vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico. L'effetto indesiderato più serio, peraltro comune agli estrogeni, è rappresentato dall'incidenza di tromboembolia venosa, che era dell'1% nelle donne trattate e dello 0,3% nelle donne che ricevevano un placebo (4, 5).

**Bibliografia**

1. Black DM, et al. Randomised *trial* of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;**348**:1535-41.
2. Eastell R. Drug Therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;**338**:736-46.
3. Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;**282**:1344-52.
4. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical *trial*. *JAMA* 1999;**282**:637-45.
5. Mc Clung M. Therapy for fracture prevention. *JAMA* 1999;**282**:687-9.
6. Khovidhunkit W, et al. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999;**130**:431-9.
7. McClung M, et al. *Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group.* *N Engl J Med.* 2001;**344**:333-40
8. Reginster J, et al. *Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.* *Osteop Intern* 2000;**11**:83-91.
9. Willkin T. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999;**318**:862-5.
10. De Laet CE, et al. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;**315**:221-5.
11. Marshall D, et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;**312**:1254-9.
12. Tinetti ME, et al. *A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community.* *N Engl J Med* 1994;**331**:821-7.
13. Keen RW. *Effects of lifestyle interventions on bone health.* *Lancet* 1999;**354**:1923-4.
14. Orwoll E, et al. *Alendronate for the treatment of osteoporosis in men.* *N Engl J Med* 2000;**343**:604-10.
15. Wallach S, et al. *Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy.* *Calc Tissue Int* 2000;**67**:277-85.
16. Adachi JD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheumatism* 2001;**44**: 202-11.
17. Adachi JD, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;**337**:382-7.
18. De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;**335**:1016-21.
19. Mackay FJ, et al. for the Drug Safety Research Unit, Southampton. United Kingdom experience with alendronate and esophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;**48**:1161-2.
20. Lanza FL, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;**119**:631-8.

05A10293