

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 22 novembre 2013

Istituzione della nota Aifa n. 94. (Determina n. 1081/2013).  
(13A09864)

(GU n.285 del 5-12-2013)

## IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro 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 ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art 48 sopra citato;

Visto il decreto del Ministro della Salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro «Visti Semplici», Foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui e' stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanita' - Commissione Unica del Farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario n. 6 alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007 Serie generale, e successive determinazioni di modifica ed integrazione, ed, in particolare, la «Nota 13»;

Tenuto conto che la sopra citata Nota 13 prevede che la prescrizione dei Pufa Omega 3 sia a carico del SSN per le seguenti

indicazioni:

Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo: iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie (trattamento di 1° e 2° livello);

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave per livelli di Trigliceridi  $\geq$  500 mg/dL;

Ritenuto di dover istituire una Nota Aifa relativa alla prescrizione a carico del SSN degli Omega 3 nei pazienti che hanno sofferto una recente sindrome coronarica acuta, alla luce della proposta avanzata dalla Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica per la valutazione dei farmaci (CTS) dell'AIFA nella seduta collegiale del 9 e 10 settembre 2013;

Considerato il parere favorevole espresso dalla CTS nella seduta del 7, 8 e 9 ottobre 2013, con il quale approvava la costituzione ed il testo della nuova Nota AIFA per la rimborsabilita' dei farmaci N3 PUFA a carico del SSN, limitatamente all'indicazione «prevenzione della morte improvvisa dopo infarto del miocardio», e contraddistinta con il numero 94 ed il parere favorevole espresso dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 19 novembre 2013;

Determina:

Art. 1

E' istituita la Nota AIFA n. 94 riportata nell'allegato 1, che e' parte integrante della presente Determinazione.

Art. 2

La presente determinazione e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie Generale ed entra in vigore il giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma, 22 novembre 2013

Il Direttore Generale: Pani

Allegato 1

Parte di provvedimento in formato grafico

**Nota N. 94**

**La prescrizione di N3 PUFA<sup>1</sup> è a carico del SSN solo se rispondente a una delle seguenti condizioni:**

<p><b>* N3 PUFA</b> (con contenuto di EPA+DHA Esteri Etilici 85% minimo pari a 850 mg/g)</p>	<p>Ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE)</p>
	<p>Sofferta sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE) nei precedenti 90 giorni</p>

**SCA-STE=sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST;**

**SCA-NSTE= sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST**

**Nei pazienti con SCA-STE è necessaria la presenza di:**

- sopraslivellamento del tratto ST di almeno 0.1 mV in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di recente (<24 ore) insorgenza
- alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico

**Nei pazienti con SCA-NSTE è necessaria la presenza di:**

- alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico

**La durata del ciclo di trattamento rimborsabile è di:**

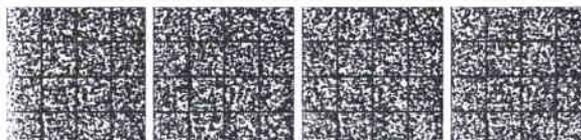
- 12mesi nei pazienti con frazione di eiezione alla dimissione ospedaliera >40%
- 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione <40% alla dimissione ospedaliera.

**Background**

La presente nota fa riferimento alla definizione della indicazione degli N-3 PUFA nella prevenzione della morte improvvisa nei pazienti che hanno sofferto una recente sindrome coronarica acuta.

La prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con recenti sindromi coronariche acute rappresenta un bisogno terapeutico inevaso in quanto nessun trattamento raccomandato per questa condizione clinica si è dimostrato in grado di ridurre la occorrenza nel periodo post-acuto.

Studi clinici hanno dimostrato che la incidenza maggiore di morte improvvisa si concentra nei primi 12-18 mesi dopo un infarto miocardico e che l'incidenza di morte improvvisa è strettamente



correlata al grado di funzione ventricolare sinistra. Nei pazienti con scompenso cardiaco ed in quelli con funzione ventricolare sinistra depressa l'incidenza di morte improvvisa è più elevata.

### Evidenze disponibili

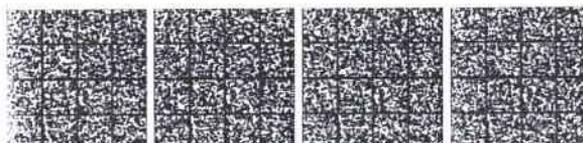
Studi condotti alla fine degli anni '80 con farmaci anti-aritmici di classe I in pazienti con un pregresso infarto miocardico hanno dimostrato un aumento della mortalità nei pazienti trattati rispetto al placebo. Gli studi condotti con anti-aritmici di classe III non hanno chiaramente dimostrato efficacia sulla riduzione della mortalità totale ed i loro risultati sulla apparente sicurezza dell'amiodarone sono stati in parte confutati dai dati dello studio VALIANT che ha dimostrato un aumento della mortalità nei pazienti con pregresso infarto miocardico e ridotta funzione ventricolare sinistra che ricevevano amiodarone.

Lo studio GISSI Prevenzione, ha studiato l'effetto degli N-3 PUFA nei pazienti che hanno sofferto un recente infarto miocardico. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 10% dell'end point primario cumulativo di mortalità, infarto non fatale e stroke con una riduzione del 20% della mortalità cardiovascolare dovuta in gran parte ad una riduzione del 33% di morte improvvisa nei pazienti che ricevevano N-3 PUFA.

L'effetto di prevenzione secondaria, riscontrato nello studio GISSI Prevenzione, non sembra esser legato all'effetto su parametri quali lipidi o pressione arteriosa pertanto l'effetto degli n-3 PUFA nella prevenzione secondaria del post-infarto è ascrivibile primariamente alla riduzione della morte improvvisa. Pertanto, l'effetto degli N-3 PUFA nella prevenzione della mortalità cardiovascolare nel post-infarto sembrerebbe esser dovuto primariamente ad un effetto antiaritmico diretto degli acidi grassi sui cardiomiociti e quindi essere funzione del contenuto di EPA+DHA.

Studi con miscele di acidi grassi contenenti quantitativi differenti di EPA+DHA rispetto a quelli utilizzati nello studio GISSI Prevenzione non hanno dimostrato effetto di protezione cardiovascolare suggerendo che il contenuto di EPA+DHA (minimo 850 mg/g) è fondamentale per l'effetto di protezione cardiovascolare.

Poiché l'incidenza di morte improvvisa è influenzata dalla frazione di eiezione ed è maggiore nei primi mesi dopo l'episodio acuto, la rimborsabilità degli N-3 PUFA va riconosciuta ai pazienti cui tale terapia viene prescritta entro i primi 3 mesi dall'evento acuto per una durata del trattamento di 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione >40% e di 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione <40%.



**Bibliografia**

1. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf RM, Pfeffer MA; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581-8.
2. Casella G, Di Pasquale G, Oltrona Visconti L, Pallotti MG, Lucci D, Caldarola P, Scherillo M, Maggioni AP on behalf of the MANTRA Investigators. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTiThRombotic Agents: the MANTRA registry. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2013;2:27-34.
3. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991 Mar 21;324(12):781-8.
4. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Mar 8;349(9053):675-82.
5. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Mar 8;349(9053):667-74.
6. Thomas KL, Al-Khatib SM, Likhnygina Y, Solomon SD, Kober L, McMurray JJ, Califf RM, Velazquez EJ. Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. *Am Heart J*. 2008 Jan;155(1):87-93.
7. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
8. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
9. Li J, Becker R, Rauch B, Schiele R, Schneider S, Riemer T, Diller F, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Sabin G, Katus HA, Senges J; OMEGA Study Group. Usefulness of heart rate to predict one-year mortality in patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction (from the OMEGA trial). *Am J Cardiol*. 2013 Mar 15;111(6):811-5.
10. Geleijnse JM, Giltay EJ, Schouten EG, de Goede J, Oude Griep LM, Teitsma-Jansen AM, Katan MB, Kromhout D; Alpha Omega Trial Group. Effect of low doses of n-3 fatty acids on cardiovascular diseases in 4,837 post-myocardial infarction patients: design and baseline characteristics of the Alpha Omega Trial. *Am Heart J*. 2010 Apr;159(4):539-546.
11. Verboom CN; Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial. Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction. *Herz*. 2006 Dec;31 Suppl 3:49-59.  
Lamotte M, Annemans L, Kawalec P, Zoellner Y. A multi-country health economic evaluation of highly concentrated N-3 polyunsaturated fatty acids in secondary prevention after myocardial infarction. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(8):783-95.

