- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.118.11 Sat, 12 Oct 2024, 05:05:48

La nuova normativa sulla rimborsabilità dei farmaci ipolipidemizzanti: opportunità, problemi e prospettive

Rodolfo Paoletti, Andrea Poli

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi, Milano

Key words:
Dyslipidemias; Hypercholesterolemia; National Health Service.

The Italian National Committee for Drugs (CUF) has recently reviewed the reimbursement criteria for hypolipidemic drugs in our country. The new rules allow the reimbursement of statins and fibrates in patients with familial dyslipidemias, and of statins in hypercholesterolemic subjects who are not responders to an appropriate diet and are at high risk of a first major cardiovascular event, or already affected by coronary heart disease.

To evaluate the level of coronary risk, the new document suggests to use risk algorithms or risk charts. The use of the risk charts recently published by the European Societies of Cardiology, Hypertension and of Atherosclerosis, and based on the Framingham algorithm, is suggested for risk grading of patients without clinically overt coronary heart disease. For coronary patients, the risk chart based on the follow-up of the cohort of the Italian GISSI-Prevenzione study should be used.

Therefore, the reimbursement of statins will no longer be linked, according to this document, to cholesterol plasma levels, but rather to a specific level of coronary risk. By following these guidelines, the theoretical ground for a more appropriate use of these drugs, also characterized by a more favorable cost-benefit ratio, is established.

Even if some aspects of the CUF document may need revision or clarification, it can be envisaged that it will favorably impact on the quality of cardiovascular prevention in our country.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (4): 408-412)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 14 febbraio 2001; accettato il 19 febbraio 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Poli

NFI
Via S. Pietro all'Orto, 17
20121 Milano
E-mail: poliand@tin.it

È stata recentemente pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale la nuova "Nota" relativa alla rimborsabilità dei farmaci ipolipidemizzanti, elaborata dalla Commissione Unica del Farmaco.

Senza entrare nel merito del significato reale di questi strumenti normativi, che potrebbero probabilmente essere sostituiti da un processo di formazione del medico ad un uso più responsabile dei farmaci, di natura educativa invece che coercitiva, e nonostante alcuni aspetti della "Nota" stessa siano anche nella versione attuale discutibili o suscettibili di miglioramento, non si può non sottolineare come il nuovo testo sia significativamente migliore del precedente, e sia in particolare in buon accordo con alcuni dei più moderni principi della prevenzione cardiovascolare.

La nuova "Nota" consente la rimborsabilità in classe A dei farmaci ipolipidemizzanti più utilizzati nelle dislipidemie familiari e nell'ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, limitatamente, in questa seconda condizione, ai soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore o ai pazienti con cardiopatia ischemica. Nei pazienti con dislipidemie familiari sono rimborsabili, a partire dal 24 febbraio di quest'anno, sia i quattro fibrati sia le cinque statine attualmente disponibili sul mercato italiano; nelle ipercolesterolemie non corrette dalla sola dieta la rimborsabilità è invece limitata alle statine.

Va innanzitutto sottolineato che tutte le dislipidemie familiari danno ora diritto alla rimborsabilità degli ipolipidemizzanti. Accanto all'ipercolesterolemia familiare, la più nota, ma non la più frequente, di queste forme, potranno ora per esempio essere trattate a carico del Sistema Sanitario Nazionale anche l'iperlipidemia familiare combinata, che è la dislipidemia familiare di più frequente riscontro tra i pazienti sopravvissuti ad un infarto[1], e l'ipertrigliceridemia familiare. Queste due patologie, la cui prevalenza complessiva nella nostra popolazione è probabilmente compresa tra lo 0.5 e l'1.5%, rappresenteranno, tra l'altro, l'unica area possibile di uso dei fibrati in regime di rimborso, dopo la cancellazione della vecchia "Nota 14".

Per quanto concerne il trattamento delle ipercolesterolemie non corrette dalla sola dieta, la nuova "Nota" permette la rimborsabilità, con i limiti che saranno discussi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.118.11 Sat, 12 Oct 2024, 05:05:48

più avanti, di tutte le statine disponibili sul mercato italiano: tutte queste molecole, infatti, posseggono in scheda tecnica questa indicazione[2].

La concessione della rimborsabilità a tutte le molecole della famiglia, pur in presenza di una sottolineatura delle differenti evidenze clinico-sperimentali a favore delle singole molecole, recepisce un concetto affermato con forza anche durante il recente "Consenso sull'uso delle statine" tenutosi a Parigi nell'autunno dello scorso anno: e cioè che la loro azione terapeutica va interpretata in termini di un "effetto di classe".

Questa posizione è del tutto condivisibile ove si consideri che il complesso delle evidenze disponibili dimostra come sia la riduzione della colesterolemia totale e LDL ad essere cruciale nella riduzione del rischio coronarico[3,4]; tutte le statine, caratterizzate da un unico e ben compreso meccanismo di riduzione della colesterolemia LDL stessa vanno di conseguenza considerate efficacemente utilizzabili nella prevenzione di queste patologie.

Un'innovazione di importanza concettuale almeno analoga riguarda i criteri da adottare nella selezione dei pazienti da trattare con queste molecole. Tale selezione non va infatti più legata a specifici valori della colesterolemia, ma al rilievo, nei candidati alla terapia, di un elevato rischio cardiovascolare. La definizione del livello del rischio è affidata all'uso di specifici strumenti (gli algoritmi) in grado di calcolare il cosiddetto "rischio cardiovascolare globale".

È opportuno sottolineare che la decisione di limitare la prescrivibilità delle statine ai soggetti con un rischio cardiovascolare globale superiore ad un certo livello (testualmente, come si ricordava, ai soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore o ai pazienti con cardiopatia ischemica) non va interpretata come una "riduzione" della dignità preventiva del controllo della colesterolemia: al contrario, tale principio sottolinea come nei soggetti ad elevata probabilità di malattia solo pochi parametri, e tra questi la colesterolemia stessa, rappresentino obiettivi di intervento terapeutico, essendo dimostrato da convincenti evidenze cliniche che il loro controllo riduce il rischio.

All'aumento del rischio, in altre parole, possono concorrere numerosi fattori, ma gli interventi terapeutici da effettuare con obiettivi preventivi sono molto meno numerosi, e tra questi il controllo della colesterolemia ha un ruolo centrale, al pari della riduzione dei valori pressori, dell'abolizione del fumo e, più limitatamente, del controllo metabolico della malattia diabetica.

La Commissione Unica del Farmaco ha deciso di utilizzare, per il calcolo del rischio cardiovascolare nei soggetti senza evidenza di cardiopatia ischemica, uno strumento ben noto agli esperti del settore, e cioè l'algoritmo prodotto a partire dai dati dello studio di Framingham[5]. I soggetti nei quali il rischio di un evento cardiovascolare maggiore, calcolato secondo tale algoritmo (in pratica, consultando le tavole del rischio elaborate dalle Società Europee di Cardiologia, dell'Ipertensione e dell'Aterosclerosi - Fig. 1, o utilizzando uno dei numerosi software *ad hoc* esistenti), sia superiore al 20% nei 10 anni successivi (pari, in prima approssimazione, al 2% per anno), potranno essere trattati con una qualunque statina qualora la loro colesterolemia totale ecceda i 190 mg/dl, o la loro colesterolemia LDL ecceda i 115 mg/dl.

I limiti che l'algoritmo di Framingham, generato in una popolazione statunitense, mostra quando viene applicato alla popolazione italiana sono ben noti[6]: esso tende a sovrastimare la probabilità di malattia coronarica di un valore probabilmente attorno al 50%. La stima si riferisce inoltre al solo rischio coronarico (e non al rischio cardiovascolare, che comprende anche gli eventi cerebrovascolari): il valore fornito, pertanto, sottostima la probabilità totale di eventi cardiovascolari. Si può tuttavia osservare che l'uso di questo algoritmo, anche se non permette di definire con precisione il valore assoluto del rischio cardiovascolare dei soggetti italiani, ne gradua con una precisione del tutto accettabile il rischio relativo di malattia rispetto ad altri soggetti della stessa popolazione cui venga applicato. Esso risponde pertanto all'esigenza essenziale di identificare i soggetti a maggiore rischio nella popolazione, e di concentrare quindi su di essi il trattamento preventivo.

La decisione di trattare i soggetti con un rischio di eventi superiore al 2% per anno, già presente nelle ricordate linee guida delle Società Europee di Cardiologia, dell'Ipertensione e dell'Aterosclerosi, e recepita dalla nuova "Nota", può essere infatti considerata arbitraria nella scelta di tale valore (le evidenze dei trial clinici, come lo studio WOSCOP, mostrano per esempio che anche il trattamento di soggetti con un rischio di eventi maggiori pari all'1.5% per anno comporta un vantaggio significativo, sia in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, sia della mortalità totale)[7], mentre il concetto di riservare il trattamento, nella comunità, ai soggetti a maggiore probabilità di malattia (scelta che può essere fatta anche in base al calcolo del rischio relativo di malattia) è ormai largamente accettato.

È importante sottolineare che l'uso degli algoritmi di rischio permette anche di ottimizzare il ritorno dell'intervento preventivo in termini di "costo-efficacia". Accertato infatti che nei soggetti con diagnosi di cardiopatia ischemica (e cioè in prevenzione secondaria) il controllo della colesterolemia mediante le statine è uno dei pochi interventi in grado di generare addirittura reali risparmi (e cioè di costare alla comunità meno degli eventi che esso permette di prevenire)[8], non va trascurato che in assenza di tale diagnosi (e cioè in prevenzione primaria) la situazione sul piano strettamente farmaco-economico è meno favorevole, per il rischio più basso dei soggetti in questa situazione, e pertanto per il numero maggiore di soggetti che va trattato per prevenire un evento.

È intuitivo che la selezione, mediante strumenti efficaci, dei soggetti a maggiore probabilità di malattia, e la limitazione del trattamento a questi soggetti, permette di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.118.11 Sat, 12 Oct 2024, 05:05:48

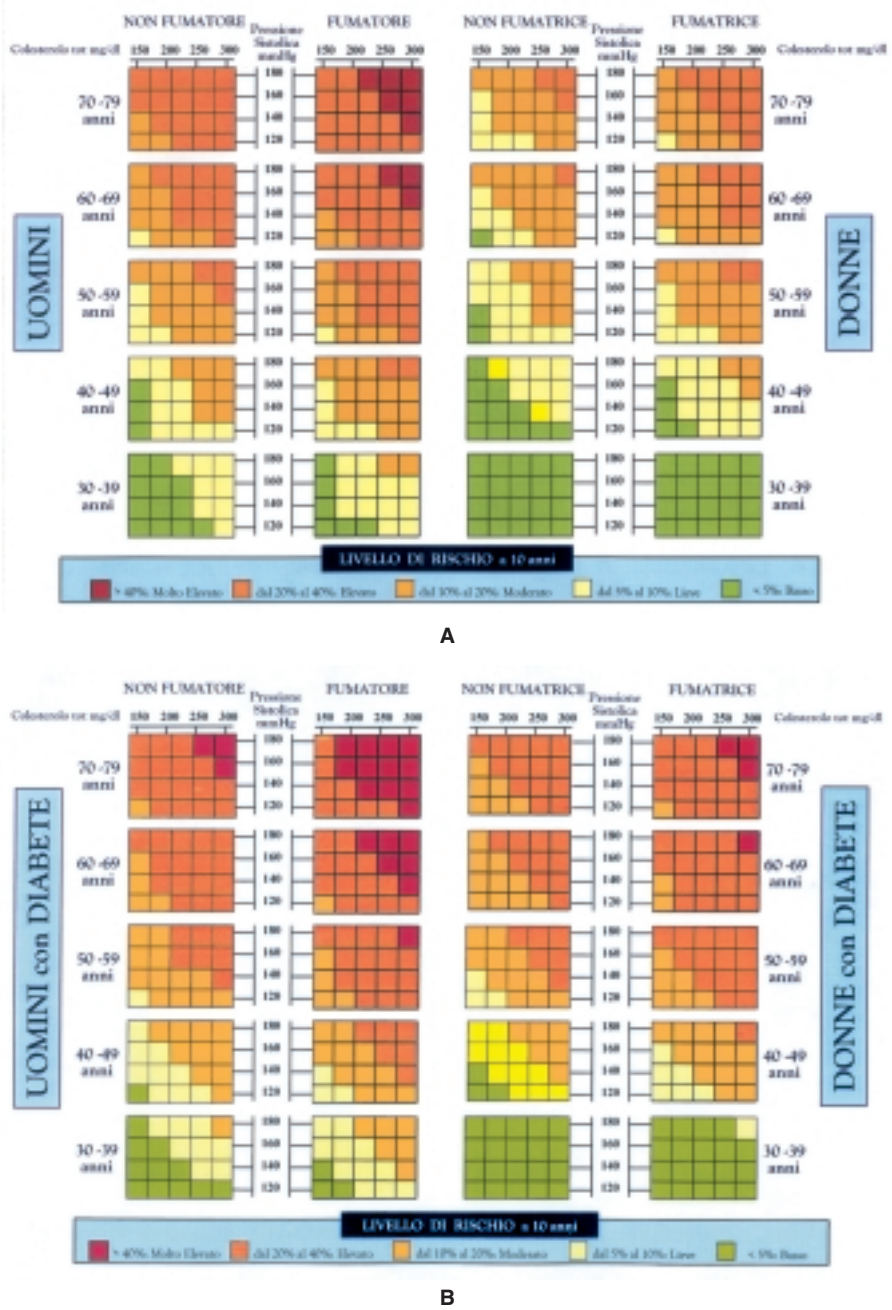

Figura 1. *Carte del rischio per i pazienti senza storia clinica di cardiopatia ischemica tratte dal documento congiunto delle Società Europee dell'Aterosclerosi, dell'Ipertensione e di Cardiologia. Le carte del rischio stimano la probabilità di un soggetto di incorrere in un primo evento coronarico maggiore nei 10 anni successivi, in base a sesso, età, colesterolemia totale, pressione arteriosa, fumo di sigaretta. Esistono carte del rischio differenziate per i soggetti non diabetici* (A) *e per i pazienti diabetici* (B).

aumentare il ritorno economico del trattamento stesso. Maggiore è il numero di eventi che si osserva per esempio in una coorte di 1000 soggetti seguiti senza intervento nel tempo, maggiore è infatti in valore assoluto il numero di eventi prevenibili, negli stessi soggetti, mediante l'uso delle statine, che sembrano in grado di ridurre in qualunque coorte tale rischio del 30% circa.

Il vantaggio di questo aumentato ritorno, tra l'altro, non riguarda solamente la società nel suo complesso (che sopporta l'onere del costo della terapia), ma anche il singolo soggetto, nel quale il rapporto tra effetti favorevoli ed effetti sfavorevoli del trattamento (questi ultimi di fatto indipendenti dal suo profilo individuale di rischio) si sposterà, al crescere del rischio, verso un'area di maggiore interesse.

Per quanto riguarda i pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica, la nuova "Nota" stabilisce che essi vadano comunque considerati ipercolesterolemici (e siano quindi trattabili con una statina in regime di rimborsabilità) qualora la loro colesterolemia LDL sia > 130 mg/dl; nei pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica ad alto rischio di infarto, sono considerati elevati, e quindi trattabili, anche i valori della colesterolemia LDL compresi tra 100 e 130 mg/dl.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.118.11 Sat, 12 Oct 2024, 05:05:48

Del tutto opportuna, in questo contesto, appare la decisione di ammettere alla rimborsabilità tutti i soggetti coronaropatici, indipendentemente dalla loro specifica diagnosi: gli studi clinici di intervento, infatti, hanno documentato un vantaggio per il trattamento con statine sia per i soggetti infartuati, sia per quelli con storia di angina stabile o instabile[9,10].

La "Nota" precisa che il rischio, nel paziente infartuato, può essere stimato mediante l'uso di uno specifico algoritmo (quello desunto dal follow-up dello studio italiano GISSI-Prevenzione), che basandosi sulla presenza o sull'assenza di disfunzione ventricolare sinistra, di ischemia residua, di aritmie ventricolari, e sul profilo dei fattori di rischio "classici" presenti nel paziente permette di valutare la probabilità del paziente stesso di incorrere in ulteriori eventi cardiovascolari maggiori nel tempo. Non è invece chiaro come ci si debba comportare con il paziente anginoso (cui la carta del rischio del GISSI-Prevenzione non può essere applicata); il livello di rischio da utilizzare per differenziare tra soggetti ad "alto" o "basso" rischio di infarto, non presente nel testo della "Nota", e nemmeno nei lavori citati nella bibliografia della "Nota" stessa, è ora invece chiarito in modo definitivo sul numero del *Bollettino di Informazione sui Farmaci* dedicato alle nuove "Note"[11], ed è pari al 5% in 4 anni.

È interessante sottolineare che sullo stesso fascicolo è ora riportata, come riferimento, la carta del rischio desunta dal follow-up a 4 anni della coorte dello studio GISSI-Prevenzione, mentre la bibliografia della "Nota" pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale fa riferimento al follow-up a 18 mesi della stessa coorte[12]. Il prolungamento del periodo di follow-up non può naturalmente che irrobustire l'analisi (e quindi la precisione della stima della probabilità di recidive); il contributo dei vari fattori di rischio "classici" alla probabilità di eventi è tuttavia differente nelle due elaborazioni (nel primo documento pubblicato, ancora citato senza alcuna variazione alle pagine 7-9 del citato *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, i fattori di rischio andavano semplicemente "contati", mentre nella nuova elaborazione la loro presenza o assenza si traduce in punteggi – e quindi in pesi – differenziati); nella nuova elaborazione non è inoltre più presente la colesterolemia totale, che evidentemente a 4 anni perde predittività, mentre è riconsiderata la fibrinogenemia, non citata sulla "Nota" originale. La disponibilità di due differenti tavole del rischio, e di due "liste" di fattori di rischio, da interpretarsi inoltre in modo differente, genererà probabilmente dubbi o disomogeneità nel trattamento ipolipidemizzante dei pazienti coronaropatici.

Non appare superfluo ricordare in questa sede che il trattamento con statine, una volta istituito, dovrebbe essere continuato indefinitamente, come qualunque trattamento di natura metabolica, per permettere un reale controllo del rischio cardiovascolare.

Nel complesso, ci troviamo quindi di fronte ad un documento innovativo, che rappresenta un consistente avanzamento rispetto alla normativa precedente. Naturalmente, esistono tuttavia anche aspetti della nuova "Nota" che potrebbero essere migliorati in una prossima rilettura. In particolare, va innanzitutto ipotizzato, in futuro, il passaggio all'uso di algoritmi ottenuti dal follow-up di coorti nazionali, quando questi saranno stati validati e pubblicati, in sostituzione dell'algoritmo di Framingham. Questo processo dovrà peraltro essere preceduto da un'attenta riflessione sul livello di rischio da adottare come valore soglia per la rimborsabilità del trattamento.

È infatti necessario evitare che l'incidenza relativamente bassa della malattia coronarica nel nostro Paese si traduca in una sostanziale inerzia nel controllo dei fattori di rischio corrispondenti, come accadrebbe lasciando il livello di intervento ad un rischio di eventi coronarici pari al 2% per anno anche nel caso di uso di un algoritmo nazionale[13].

Sul piano attuativo, molti medici troveranno probabilmente complesso, specie all'inizio, il meccanismo della "Nota", e soprattutto il calcolo del "rischio globale" su cui essa si basa. Si tratta tuttavia di un passo ineludibile: il progresso delle conoscenze solo raramente "semplifica" la soluzione dei problemi: generalmente (e, nel caso della prevenzione, è certamente così) esso richiede invece un progressivo grado di sofisticazione da parte di chi è chiamato a gestirla, nonché la capacità di impadronirsi di strumenti nuovi, e di incorporarli nel proprio lavoro quotidiano.

La scommessa, per la classe medica italiana, le società scientifiche, gli esperti, è ora quindi la realizzazione di una campagna capillare di formazione e di educazione sull'argomento, che permetta di sfruttare appieno le importanti potenzialità di miglioramento della qualità della prevenzione nel nostro Paese offerte dalla nuova situazione normativa.

Riassunto

La Commissione Unica del Farmaco ha recentemente rivisto la "Nota" che regola la rimborsabilità dei farmaci ipolipidemizzanti nel nostro Paese. La nuova "Nota" permette l'impiego delle statine e dei fibrati, in regime di rimborso, nelle dislipidemie familiari, e delle sole statine nei soggetti con ipercolesterolemia non sensibile alla dieta che siano ad alto rischio di un primo evento vascolare maggiore o siano già portatori di cardiopatia ischemica. Per la definizione del livello di rischio coronarico, che rappresenta ora l'elemento discriminante per stabilire il diritto alla rimborsabilità, la "Nota" fa riferimento all'uso di algoritmi specifici, identificando nelle tavole del rischio coronarico elaborate a cura delle Società Europee di Cardiologia, dell'Ipertensione e dell'Aterosclerosi lo strumento da utilizzare per il calcolo del rischio nei soggetti senza malattia coronarica, e nelle tavole del rischio elaborate sulla base del follow-up della coorte del GISSI-Prevenzione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.118.11 Sat, 12 Oct 2024, 05:05:48

lo strumento da utilizzare per i soggetti con storia di malattia coronarica. Trasferendo dal valore della colesterolemia al livello di rischio coronarico globale il discriminante per la rimborsabilità delle statine, la nuova "Nota" pone le basi per un uso più razionale di queste molecole, caratterizzato anche da un migliore rapporto costo-beneficio. Nonostante alcuni aspetti della "Nota" stessa appaiano meritevoli di revisione, o di chiarificazioni, essa va valutata, nel complesso, del tutto favorevolmente; è presumibile che essa darà nuova energia alla prevenzione delle malattie cardiovascolari nel nostro Paese.

Parole chiave: Dislipidemie; Ipercolesterolemia; Sistema Sanitario Nazionale.

Bibliografia

1. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary heart disease. Circulation 1992; 85: 2025-33.
2. Bobbio M. Le nuove "Note" limitative della Commissione Unica del Farmaco. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 35-40.
3. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Circulation 1998; 97: 946-52.
4. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 187-95.
5. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991; 83: 356-62.
6. Menotti A, Lanti M, Puddu PE. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. Eur Heart J 2000; 21: 365-70.
7. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
8. Jonsson B, Johannenson M, Kjekshues J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost-effectiveness of cholesterol lowering. Results from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Eur Heart J 1996; 17: 1001-7.
9. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994; 344: 1383-9.
10. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
11. Anonimo. Come usare la carta del rischio cardiovascolare per i pazienti con cardiopatia ischemica. Bollettino di Informazione sui Farmaci, settembre-dicembre 2000: 33-4.
12. Marchioli R, Bomba E, Di Pasquale A, et al. La carta del rischio post-IMA: i risultati dei primi 18 mesi di follow-up del GISSI-Prevenzione. G Ital Cardiol 1998; 28: 416-33.
13. Poli A, Menotti A. L'uso delle statine in prevenzione primaria: dai presupposti teorici ai complessi scenari del mondo reale. G Ital Cardiol 1999; 29: 1123-30.