- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:19:30

Studio osservazionale

I cardiologi e la limitazione della rimborsabilità delle statine

Marco Bobbio, Donata Lucci*

*Divisione Universitaria di Cardiologia, Ospedale Molinette, Torino, *Centro Studi ANMCO, Firenze*

Key words:
Cholesterol; Dyslipidemias; National Health System; Secondary prevention.

Background. **In Italy of five approved HMG-CoA reductase inhibitors (atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pravastatin, and simvastatin) only the last two are reimbursed by the National Health System for secondary prevention of coronary artery disease.**

Methods. **During the 1999 Annual Meeting of the National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) a questionnaire was included in the meeting material. The aim was two-fold: 1) to evaluate whether Italian cardiologists approve the National Health System policy to reimburse only pravastatin and simvastatin for secondary prevention, and 2) to assess which end-points are considered sufficient to grant the reimbursement of additional HMG-CoA reductase inhibitors.**

Results. **Two hundred and thirty-two completed questionnaires were collected and analyzed: 90.1% (95% confidence interval-CI between 85.1 and 93.6%) of cardiologists agree that only HMG-CoA reductase inhibitors with evidence-based mortality reduction should be reimbursed in Italy for secondary prevention; 75.0% (95% CI between 69.4 and 80.6%) follow the State guidelines in order to choose the approved HMG-CoA reductase inhibitors and 69.4% (95% CI between 63.5 and 75.3%) judge that at least the demonstration of coronary artery plaque reduction should be considered as an evidence-based decision to include new HMG-CoA reductase inhibitors for reimbursement.**

Conclusions. **Most of Italian cardiologists who answered the questionnaire agreed with the limitation of reimbursement to only HMG-CoA reductase inhibitors with evidence-based demonstration of mortality reduction and asserted that the only reduction in blood cholesterol levels should not be considered proof of efficacy.**

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (10): 1344-1350)

Ricevuto il 10 aprile 2000; nuova stesura il 29 giugno 2000; accettato l'1 agosto 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Bobbio

Divisione Universitaria di Cardiologia
Ospedale Molinette
Corso Dogliotti, 14
10126 Torino
E-mail:
marcobobbio@libero.it

In Italia, di tutti i farmaci che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, solo quelli che vengono ritenuti essenziali dal punto di vista della sanità pubblica vengono rimborsati a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Per tale motivo, il prontuario farmaceutico è suddiviso in tre classi: Classe A, include farmaci per malattie gravi e croniche a totale carico del SSN; Classe B, include farmaci di rilevanza terapeutica, a carico per il 50% del SSN; Classe C, include tutti gli altri farmaci che sono a totale carico del paziente[1].

Nel 1994 sono state emanate, e periodicamente aggiornate, delle "Note" che limitano la rimborsabilità solo per una o più indicazioni autorizzate dello stesso farmaco oppure a uno o più farmaci della stessa classe farmacologica. La scelta viene fatta alla luce dei risultati delle prove di efficacia, secondo il principio che debba essere rimborsato quel singolo farmaco o quella specifica indicazione, per le quali esistono prove di efficacia su end-point forti. A titolo di esempio di rimborsabilità parziale, la calcitonina può essere rimborsata soltanto ai pazienti con morbo di Paget e non ai pazienti con osteroporosi di varia origine, con ipercalcemie da tumori maligni o nella prevenzione delle fratture ossee dopo la menopausa; queste sono indicazioni autorizzate nella scheda tecnica per le quali è quindi approvata la prescrizione da parte dei medici. A titolo di esempio di rimborsabilità di uno o più prodotti di una stessa classe farmacologica, per quanto riguarda la prevenzione secondaria della malattia coronarica, è stato stabilito, sulla base dei dati degli studi 4S[2], CARE[3] e LIPID[4] che soltanto la pravastatina e la simvastatina siano prescrivibili a totale carico del SSN. Questo significa che qualunque medico è autorizzato a prescrivere tutte le statine autorizzate in Italia (oltre alla pravastatina e alla simvastatina, anche l'atorvastatina, la cerivastatina e la fluvastatina), ma per le ultime tre il trattamento è a totale carico del paziente, se

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:19:30

non sussistono le condizioni previste dalla Nota limitativa numero 13*.

Questa scelta ha creato un ampio dibattito su riviste e in convegni nazionali, che si è focalizzato su due aspetti principali: l'effetto classe e le prove necessarie per dimostrare l'efficacia. Per quanto riguarda l'effetto classe, il dibattito è tra chi ritiene che l'effetto farmacologico sia una caratteristica comune a un'intera classe di farmaci e quindi la rimborsabilità debba estendersi a tutti i prodotti appartenenti alla stessa classe e chi invece ritiene che solo la documentazione di solide prove di efficacia di ogni singolo prodotto garantisca la reale efficacia della prescrizione sul lungo periodo e che il concetto di appartenenza a una stessa classe farmacologica sia utilizzato dal marketing delle industrie farmaceutiche per compensare la carenza di specifica documentazione scientifica[5]. Per quanto riguarda le prove di efficacia, il dibattito verte sul tipo di risultati che le statine non autorizzate dovrebbero dimostrare, affinché venga loro concessa la rimborsabilità. Non è chiaro però quali end-point (riduzione della colesterolemia, riduzione delle placche coronariche, riduzione di eventi coronarici, riduzione della mortalità totale) possano essere considerati sufficienti per garantire che anche le altre statine siano efficaci e quindi possano essere rimborsabili.

Per quanto ne sappiamo, la scelta di distinguere la rimborsabilità di un farmaco, tra quelli di una stessa classe, solo a quelli che hanno dimostrato risultati su end-point forti, è una peculiarità del SSN italiano, per cui si è ritenuto necessario indagare quale sia l'opinione dei medici in proposito.

Si è quindi deciso di sottoporre ai cardiologi partecipanti al Congresso dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) un questionario che indagasse: 1) l'accettabilità di una norma che distingue per la rimborsabilità, tra le statine autorizzate al commercio, solo quelle che hanno dimostrato un'efficacia in termini di mortalità; 2) quali end-point sono considerati sufficienti per garantire l'affidabilità a lungo periodo di una statina.

Materiali e metodi

Durante il Congresso dell'ANMCO è stato distribuito nelle cartelle congressuali un questionario (vedi Appendice) nel quale, oltre ai dati di tipo anagrafico e occupazionale, veniva chiesto un giudizio: 1) sulla scelta di rimborsare per la prevenzione secondaria soltanto la pravastatina e la simvastatina; 2) su quali end-point siano giudicati sufficienti per garantire la rimborsabilità anche alle altre tre statine.

Su 2079 questionari distribuiti ne sono stati raccolti 232 compilati (11.1%) (Tab. I). I questionari sono stati

Tabella I. Caratteristiche dei cardiologi che hanno risposto al questionario.

Variabile	
Sesso maschile	153 (66%)
Età (anni)	45 ± 8
< 40 anni	54 (23%)
40-50 anni	115 (50%)
> 50 anni	55 (24%)
Area geografica	
Nord	97 (42%)
Centro	64 (28%)
Sud e Isole	65 (28%)
Tipo di lavoro prevalente	
In ospedale	178 (77%)
In ambulatorio	35 (15%)
In privato	7 (3%)
Tipo di cardiologia	
Divisione ospedaliera	126 (54%)
Servizio ospedaliero	56 (24%)
Centro di riabilitazione	33 (14%)

* Nota 13.
Simvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina e cerivastatina sono rimborsabili a totale carico del SSN "limitatamente all'indicazione: ipercolesterolemie familiari. Le ipercolesterolemie familiari sono malattie metaboliche, su base genetica, caratterizzate da elevati livelli di colesterolo plasmatico:
- nell'adulto, colesterolo totale > 290 mg/dl e/o colesterolo LDL > 200 mg/dl;
- in età prepubere, colesterolo totale > 250 mg/dl e/o colesterolo LDL > 175 mg/dl.

Tali valori devono essere rilevati a seguito di due determinazioni, dopo aver rigorosamente attuato le specifiche misure igienico-dietetiche (dieta a basso tenore lipidico, in particolare grassi saturi e colesterolo) per almeno 3 mesi ed escluse le forme secondarie. Per la diagnosi deve, inoltre, essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri aggiuntivi:
- valori di colesterolo totale > 290 mg/dl e/o colesterolo LDL > 200 mg/dl in un parente di primo grado (genitori, figli, fratelli); in età prepubere, rispettivamente > 250 mg/dl e > 175 mg/dl;
- infarto miocardico e/o evento cardiovascolare maggiore in altri distretti, nel paziente o in un parente di primo grado (genitori, figli, fratelli) prima dei 55 anni nell'uomo e dei 60 anni nella donna;
- xantomatosi tendinea;
- documentazione di alterazioni recettoriali su base genetica.

L'indicazione è estesa limitatamente alla pravastatina e alla simvastatina, a pazienti che iniziano la terapia prima dei 75 anni, con documentato pregresso infarto miocardico o pregresso intervento di rivascolarizzazione miocardica (intervento di bypass o angioplastica coronarica) in presenza di valori di colesterolemia totale > 210 mg/dl o di colesterolemia LDL > 130 mg/dl, riscontrati dopo almeno 3 mesi di dieta. Si segnala che la riduzione del rischio globale è legata anche alla riduzione di altri fattori di rischio coronarico (fumo, ipertensione, sedentarietà, dieta, ecc.) e sembra legata all'entità della riduzione della colesterolemia. Pertanto l'adesione alla dieta va rafforzata anche dopo l'inizio della terapia farmacologica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:19:30

raccolti a cura della segreteria dell'ANMCO e analizzati dal Centro Studi.

Risultati

Il 90.1% (intervallo di confidenza-IC al 95% tra 85.1 e 93.6%) dei cardiologi intervistati ritiene che sia giustificato che il SSN rimborsi per la prevenzione secondaria della malattia coronarica soltanto le due statine per le quali sono stati forniti dati di efficacia in termini di mortalità a lungo periodo (Tab. II). Il 75.0% (IC 95% tra 69.4 e 80.6%) tiene conto della "Nota limitativa 13" quando prescrive una statina a pazienti con pregresso evento cardiaco (infarto miocardico o intervento di rivascolarizzazione) e solo il 12.9% (IC 95% tra 8.6 e 17.2%) ritiene che il SSN debba concedere la rimborsabilità a tutte le statine per le quali è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio. Solo il 24.1% (IC 95% tra 18.6 e 29.6%) degli intervistati ritiene che sia sufficiente dimostrare una riduzione della colesterolemia analoga a quella ottenuta dalle statine ammesse alla rimborsabilità; il 69.4% (IC 95% tra 63.5 e 75.3%) ritiene che sia sufficiente che venga dimostrata una riduzione delle placche coronariche analoga a quella ottenuta dalle statine rimborsate, e infine circa l'88% ritiene che sia necessario dimostrare la riduzione di eventi cardiaci maggiori o la riduzione della mortalità.

Le risposte sono state analizzate anche per i seguenti sottogruppi: tra maschi e femmine, tra medici giovani e anziani, tra medici operanti in diverse aree geografiche o tra medici con diversa attività lavorativa e tra medici afferenti a strutture cardiologiche con diversa tipologia. I risultati tra sottogruppi sono sostanzialmente sovrapponibili; alcune sporadiche differenze statisticamente significative tra i sottogruppi, potrebbero essere dovute al caso.

Tabella II. Percentuale di risposte affermative alle domande del questionario.

	Totale (%) [IC 95%]
Ritieni giusto che il SSN rimborsi le due statine che hanno dati di efficacia?	209 (90.1%) [85.1-93.6]
Tieni conto della "Nota" limitativa quando prescrivi una statina?	174 (75.0%) [69.4-80.6]
Dovrebbero essere rimborsate tutte le statine?	30 (12.9%) [8.6-17.2]
È sufficiente dimostrare la riduzione della colesterolemia?	56 (24.1%) [18.6-29.6]
È sufficiente dimostrare la riduzione delle placche coronariche?	161 (69.4%) [63.5-75.3]
È necessario dimostrare la riduzione di eventi cardiaci maggiori?	204 (87.9%) [83.7-92.1]
È necessario dimostrare la riduzione della mortalità totale?	206 (88.8%) [84.7-92.9]

IC = intervallo di confidenza; SSN = Servizio Sanitario Nazionale.

Discussione

I risultati ottenuti dalle risposte al questionario distribuito ai partecipanti al Congresso Nazionale dell'ANMCO rappresentano il parere di un gruppo qualificato di cardiologi su due questioni fondamentali: 1) se deve essere riconosciuto un effetto di classe a farmaci appartenenti allo stesso gruppo terapeutico, 2) se e quali end-point devono essere considerati sufficientemente forti nella valutazione dell'efficacia di farmaci ipocolesterolemizzanti da garantire la rimborsabilità di un ulteriore prodotto. Tali risultati rappresentano l'occasione per approfondire alcuni aspetti metodologici rilevanti per l'approvazione e l'uso dei farmaci.

Rispetto alla prima questione, oltre il 90% degli intervistati si riconosce nell'impostazione concettuale espressa dall'*evidence-based medicine* e quindi condivide nella sostanza la scelta del SSN di limitare la rimborsabilità per la prevenzione secondaria solo alle statine per le quali è stata dimostrata l'efficacia in lunghi trial multicentrici di mortalità. Questo dato viene confermato dal fatto che il 75% tiene conto delle condizioni descritte nella Nota limitativa per prescrivere una statina in prevenzione secondaria e solo il 12.9% ritiene che tutte le statine debbano essere rimborsabili. Si tenga conto che al momento dell'intervista non era ancora operativa la norma di legge che prevede che "I medici ospedalieri e delle altre strutture di ricovero e cura del Servizio Sanitario Nazionale, pubbliche o accreditate, quando prescrivono o consigliano medicinali o accertamenti diagnostici a pazienti all'atto della dimissione o in occasione di visite ambulatoriali, sono tenuti a specificare i farmaci e le prestazioni erogabili con onere a carico del Servizio Sanitario Nazionale" e pertanto i medici ospedalieri non erano obbligati a tener conto della Nota 13 che limita il rimborso per la prevenzione secondaria alla pravastatina e alla simvastatina. Il 92% degli intervistati dichiara di svolgere attività ospedaliera o in ambulatori convenzionati e pertanto appartiene a quelle categorie di medici che non avrebbero avuto l'obbligo di adeguarsi al precetto della Nota 13.

L'opinione degli intervistati non riflette necessariamente le caratteristiche prescrittive di tutti i medici italiani. Infatti, dai dati di vendita del 1998 risulta che sono state vendute più confezioni di atorvastatina (4 269 746) che di pravastatina (3 380 429). Non sono disponibili dati che distinguano le prescrizioni per soggetti con ipercolesterolemia familiare o primaria (condizione nella quale le cinque statine sono parimenti rimborsabili) da quelle per soggetti con precedenti eventi cardiovascolari (condizione per la quale solo la simvasta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:19:30

tina e la pravastatina sono rimborsabili), ma si può presumere che l'atorvastatina sia stata anche prescritta in condizioni di prevenzione secondaria.

Rispetto alla seconda questione che riguarda l'opinione dei medici sul significato degli end-point, gli intervistati non ritengono sufficiente che una statina dimostri di ridurre il colesterolo ematico in misura analoga a quella ottenuta dalle statine rimborsabili, ma sono d'accordo che venga concessa la rimborsabilità a quelle statine che dimostrino una riduzione delle placche coronariche e, a maggior ragione, a quelle che dimostrino una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori o della mortalità. Questa seconda serie di domande fornisce una risposta iniziale a due problemi ampiamente dibattuti nella letteratura scientifica sulla metodologia della ricerca: la questione degli end-point surrogati e degli studi di equivalenza.

Vengono definiti "end-point surrogati" quelle misurazioni di laboratorio o di segni fisici usati come sostituti di eventi clinicamente rilevanti, che indicano direttamente come un paziente si sente, come sta o quanto a lungo vive. L'uso degli end-point surrogati nelle ricerche cliniche viene giustificato dal fatto che, se predicono la riduzione di eventi rilevanti, sono più semplici da indagare, si modificano più rapidamente e consentono pertanto la conduzione di ricerche con minor follow-up e minor numero di pazienti. Per esempio, sono considerati end-point surrogati l'aumento della densità ossea invece della valutazione della riduzione delle fratture vertebrali atraumatiche o la riduzione dell'albuminuria invece della valutazione della riduzione di pazienti che devono iniziare la dialisi renale. Requisito fondamentale affinché un end-point surrogato possa essere considerato valido è che alla sua modificazione corrisponda necessariamente una modificazione dell'evento: per esempio, la riduzione delle aritmie ventricolari con antiaritmici non predice la riduzione della morte improvvisa dopo infarto miocardico o l'aumento della frazione di eiezione in soggetti con scompenso cardiaco non corrisponde a un prolungamento della sopravvivenza. Ci sono almeno quattro meccanismi per cui un end-point surrogato non è un indicatore di un evento rilevante[6]: 1) il surrogato non ha una relazione causale diretta con l'evento; 2) il surrogato è uno dei fattori che determinano l'evento, ma la sua correzione non modifica l'incidenza dell'evento; 3) il surrogato effettivamente in relazione con l'evento non viene modificato dall'intervento; 4) l'intervento agisce in modo indipendente sull'end-point surrogato e sull'incidenza dell'evento.

Nel nostro caso gli intervistati, ritenendo che la riduzione della colesterolemia non garantisca una riduzione di eventi coronarici maggiori, in sostanza giudicano tale criterio come un end-point surrogato. All'opposto, la maggior parte degli intervistati ritiene che la riduzione delle placche ateromasiche possa essere considerato un criterio sufficiente per garantire l'efficacia clinica di una statina. Le ricerche in doppio cieco con valutazione coronarografica, svolte per valutare la riduzione delle placche in seguito a trattamento ipolipemizzante con statine, sono state eseguite finora con pravastatina, simvastaina e fluvastatina (Tab. III)[7-11]; il confronto è sempre stato fatto con placebo e non risultano ricerche di tipo comparativo. In tutte le ricerche si è ottenuta una riduzione della progressione della placca in circa il 10% dei pazienti e un aumento della regressione della placca in una percentuale di pazienti variabile tra 0 e 8%.

Vengono definiti "studi di equivalenza" quelle ricerche programmate per dimostrare l'equivalenza terapeutica tra due o più farmaci, usualmente un nuovo farmaco e un farmaco già in uso per lo stesso trattamento adottato come comparatore standard[12] oppure, talvolta, per dimostrare il confronto tra diversi regimi di somministrazione di uno stesso farmaco. I trial di equivalenza richiedono di solito un campione più ampio di quelli in cui si testa la superiorità, sono basati su modelli statistici che dal punto di vista clinico sembrano artificiosi[13] e sono talvolta di difficile interpretazione[14]. L'aspetto fondamentale è che di solito gli studi di equivalenza hanno prevalentemente un interesse di tipo commerciale, quando una ditta intende verificare se il suo nuovo prodotto è almeno equivalente a quello già in commercio e quindi hanno uno scarso interesse di tipo scientifico; medici e pazienti non hanno alcun interesse a sapere se un nuovo prodotto è equivalente dal punto di vista terapeutico a uno di cui è stata già dimostrata l'efficacia.

Per decidere sulla rimborsabilità di farmaci per indicazioni non autorizzate, si pongono due ordini di problemi: di tipo regolatorio e metodologico. Dal punto di vista regolatorio il SSN non può rimborsare un farmaco per indicazioni che non sono state documentate da ricerche specifiche, e che quindi non sono state

Tabella III. Confronto tra ricerche in cui è stata valutata l'efficacia di una statina nella riduzione delle placche coronariche.

Ricerca	Trattamento	Durata (anni)	N. pazienti sottoposti a coronarografia	Progressione (%)	Regressione (%)
REGRESS[7]	Pravastatina vs placebo	2	641	45 vs 55	17.2 vs 9.2
PLAC-1[8]	Pravastatina vs placebo	2.5	320	26 vs 38	14 vs 14
MAAS[9]	Simvastatina vs placebo	4	345	23 vs 32	18.6 vs 12
CIS[10]	Simvastatina vs placebo	2.3	205	34 vs 54	18.3 vs 12.9
LCAS[11]	Fluvastatina vs placebo	2.5	340	29 vs 39	14.6 vs 8.3

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:19:30

richieste dalla ditta produttrice e non sono state approvate a livello nazionale o europeo. Dal momento che alcuni farmaci non hanno documentazione probante di efficacia in condizioni di prevenzione secondaria, le stesse ditte produttrici non hanno presentato domanda alle autorità competenti (l'EMEA per le approvazioni europee e la CUF per quelle nazionali) per ottenere l'estensione dell'indicazione. Dal punto di vista metodologico ci si trova di fronte ad una situazione molto complessa. Da una parte, pretendere che vengano impostate ricerche di equivalenza per dimostrare che le nuove statine siano ugualmente efficaci nella riduzione degli eventi maggiori rispetto a quelle di cui è già stata dimostrata l'efficacia, è uno sforzo enorme da parte dell'industria e dei ricercatori che non apporta nulla alle conoscenze scientifiche. Dall'altra, affidarsi a risultati basati su end-point surrogati significa, se questi end-point non sono predittivi di eventi coronarici, prescrivere ai pazienti trattamenti non adeguatamente sperimentati, e nello stesso tempo negare loro farmaci di documentata efficacia. La recente storia che su quattro betabloccanti utilizzati nel trattamento dello scompenso (metoprololo, carvedilolo, bisoprololo e bucindololo) solo i primi tre, e non il bucindololo, hanno dimostrato di ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari, conferma il dubbio che farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica non debbano necessariamente esplicare sul lungo periodo lo stesso effetto terapeutico rilevante.

La peculiarità italiana della distinzione tra approvazione e rimborsabilità di prodotti appartenenti alla stessa classe farmacologica è solo apparente, in quanto anche negli altri paesi le indicazioni approvate dalle agenzie regolatorie competenti riflettono i risultati delle ricerche svolte con quel singolo prodotto e non viene mai concessa un'indicazione per un'intera classe farmacologica. Per esempio, negli Stati Uniti la Food and Drug Administration ammette attualmente soltanto la pravastatina e la simvastatina come farmaci da utilizzare nella prevenzione secondaria, mentre atorvastatina, fluvastatina e cerivastatina possono essere usate per l'ipercolesterolemia familiare o primaria e le prime due anche per le ipertrigliceridemie. Non a caso, quando la Novartis in un annuncio pubblicitario affermò che la fluvastatina era simile in termini di efficacia alle altre statine la Food and Drug Administration inviò un'ammonizione scritta alla ditta sostenendo che il messaggio pubblicitario era fuorviante e scorretto[5].

Limitazioni. La ricerca si basa su dati raccolti su una piccola percentuale di medici che hanno partecipato al Congresso annuale di una società scientifica di cardiologia. È verosimile supporre che le risposte rappresentino l'opinione di coloro che hanno una maggiore sensibilità al problema della prescrizione e delle basi scientifiche che determinano l'indicazione clinica e non riflettano necessariamente l'opinione di tutti i cardiologi né tanto meno di tutti i medici italiani.

In conclusione, il questionario sottoposto ai cardiologi partecipanti al Congresso dell'ANMCO sottolinea il loro interesse a utilizzare nella prevenzione secondaria statine di provata efficacia, che la semplice riduzione della colesterolemia non possa essere considerata sufficiente per garantire la rimborsabilità, mentre la riduzione delle placche coronariche analoga a quella ottenuta con statine di cui è dimostrata l'efficacia in termini di mortalità, potrebbe rappresentare, secondo il 70% degli intervistati, un end-point sufficiente.

Riassunto

Razionale. In Italia delle cinque statine autorizzate alla commercializzazione (atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina) solo le ultime due sono rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale per la prevenzione secondaria.

Materiali e metodi. Durante il Congresso dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) del 1999 è stato distribuito nelle cartelle congressuali un questionario nel quale veniva chiesto un giudizio: 1) sulla scelta di rimborsare per la prevenzione secondaria soltanto la pravastatina e la simvastatina; 2) su quali end-point si debba stabilire il giudizio riguardante la rimborsabilità anche di altre statine.

Risultati. Sono stati raccolti e analizzati 232 questionari. Il 90.1% (intervallo di confidenza-IC al 95% tra 85.1 e 93.6%) dei cardiologi intervistati ritiene che sia giustificato che il Servizio Sanitario Nazionale rimborsi per la prevenzione secondaria della malattia coronarica soltanto le due statine per le quali sono stati forniti dati di efficacia in termini di mortalità a lungo periodo. Il 75.0% (IC 95% tra 69.4 e 80.6%) tiene conto della "Nota limitativa 13" quando prescrive una statina a pazienti con pregresso evento cardiaco e il 69.4% (IC 95% tra 63.5 e 75.3%) ritiene che sia necessario che venga dimostrata una riduzione delle placche coronariche analoga a quella ottenuta dalle statine rimborsate, perché anche altre possano essere rimborsate.

Conclusioni. La maggior parte dei cardiologi che ha risposto al questionario si dimostra d'accordo che vengano rimborsate per la prevenzione secondaria le statine di provata efficacia, e che la semplice riduzione della colesterolemia non possa essere considerata sufficiente per garantire la rimborsabilità.

Parole chiave: Colesterolo; Dislipidemie; Servizio Sanitario Nazionale; Prevenzione secondaria.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Segreteria dell'ANMCO per aver stampato, distribuito e raccolto il questionario in occasione del Congresso del 1999.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:19:30

Appendice. Testo del questionario.

Con l'attuale formulazione della Nota 13, il SSN rimborsa la simvastatina e la pravastatina per la prevenzione secondaria. Per questi due farmaci esistono prove di efficacia in termini di riduzione della mortalità e degli eventi ischemici maggiori (4S, CARE), ottenute con ricerche svolte con migliaia di pazienti seguiti per molti anni.

Ritieni che sia giusto che lo Stato rimborsi, per la prevenzione secondaria, solo le statine di cui si hanno dati di efficacia a lungo periodo?

☐ Sì ☐ No

Nella prescrizione di una statina a un paziente che ha avuto un infarto o un intervento di rivascolarizzazione tieni sempre conto della Nota 13?

☐ Sì ☐ No

Quali altre statine ritieni dovrebbero essere rimborsate nella prevenzione secondaria?

Tutte	☐ Sì	☐ No
Atorvastatina	☐ Sì	☐ No
Cerivastatina	☐ Sì	☐ No
Fluvastatina	☐ Sì	☐ No

Per ottenere il rimborso in prevenzione secondaria di una delle statine non rimborsabili, ritieni che sia sufficiente che venga dimostrata una riduzione della colesterolemia analoga a quella ottenuta con la simvastatina o la pravastatina?

☐ Sì ☐ No

Per ottenere il rimborso in prevenzione secondaria di una delle statine non rimborsabili, ritieni che sia sufficiente che venga dimostrata una riduzione delle placche coronariche analoga a quella ottenuta con la simvastatina o la pravastatina?

☐ Sì ☐ No

Per ottenere il rimborso in prevenzione secondaria di una delle statine non rimborsabili, ritieni che sia necessario che venga dimostrata una riduzione di eventi coronarici (morte cardiaca, infarto miocardico, interventi di rivascolarizzazione) analoga a quella ottenuta con la simvastatina o la pravastatina?

☐ Sì ☐ No

Per ottenere il rimborso in prevenzione secondaria di una delle statine non rimborsabili, ritieni che sia necessario che venga dimostrata una riduzione della mortalità analoga a quella ottenuta con la simvastatina o la pravastatina?

☐ Sì ☐ No

Dati anagrafici

Età (in anni) __ __ Sesso ☐ M ☐ F

Tipo di lavoro prevalente: ☐ ospedale ☐ ambulatorio ☐ privato

Tipo di cardiologia:

☐ Divisione universitaria di cardiologia
☐ Divisione ospedaliera di cardiologia
☐ Servizio ospedaliero di cardiologia con posti letto
☐ Servizio ospedaliero di cardiologia senza posti letto
☐ Divisione di cardiologia riabilitativa
☐ Servizio di cardiologia riabilitativa

Area geografica: ☐ Nord ovest ☐ Nord est ☐ Centro ☐ Sud ☐ Isole

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:19:30

Bibliografia

1. Garattini S. Cultural shift in Italy's drug policy. Lancet 1994; 346: 5-6.
2. The 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; 334: 1383-9.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 279: 1615-8.
5. Furberg CD, Herringhton DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? Lancet 1999; 354: 1202-4.
6. Fleming TR. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med 1996; 125: 650-13.
7. de Groot E, Jukema JW, Muntauban van Swijndregt AD, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlation with coronary arteriopathy findings. A report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1561-7.
8. Mancini GBJ. Demonstrating the clinical benefits of cholesterol lowering: the PLAC-1 study. Atherosclerosis 1994; 109: 2-9.
9. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet 1999; 344: 633-8.
10. Bestehorn HP, Rensing UF, Roskamm H, et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicenter Coronary Intervention Study (CIS). Eur Heart J 1997; 18: 226-34.
11. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, et al. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. Circulation 1999; 99: 736-43.
12. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. BMJ 1996; 313: 26-9.
13. Ware JH. Equivalence trials. N Engl J Med 1997; 337: 1159-61.
14. Tramer MR. When placebo controlled trials are essential and equivalence trials are inadequate. BMJ 1998; 317: 875-80.