

DECRETO DEL PRESIDENTE IN QUALITÀ DI COMMISSARIO AD ACTA 2 luglio 2009, n. 45.

Promozione dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica nelle dislipidemie e dei farmaci equivalenti nelle classi C10AA e C10BA degli inibitori del HGM-CoA Reduttasi singoli o in associazione.

IL PRESIDENTE
In Qualità di Commissario ad Acta

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni concernente: "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni";

VISTA la legge 8 agosto 1996, n. 425 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, recante disposizioni urgenti per il risanamento della finanza pubblica" ;

VISTA la legge 30 dicembre 2004, n.311 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2005)" ed in particolare l'art.1, comma 180 che ha previsto per le Regioni interessate, qualora si verificasse una situazione di squilibrio economico – finanziario, l'obbligo di procedere ad una ricognizione delle cause ed alla conseguente elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento del Servizio sanitario regionale, di durata non superiore al triennio;

VISTA l'Intesa Stato - Regioni del 23 marzo 2005 che in attuazione della Legge Finanziaria dello Stato pone in capo alla Regione:

- l'obbligo di garantire, coerentemente con gli obiettivi sull'indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l'equilibrio economico-finanziario del servizio sanitario regionale nel suo complesso, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi assegnati in sede di bilancio preventivo economico per l'anno di riferimento (art.6);
- la stipula - in relazione a quanto disposto dall'art.1 comma 180 della Legge 30 dicembre 2004 - con i Ministri dell'Economia e della Salute di un apposito accordo che individui gli interventi necessari per il perseguimento dell'equilibrio economico, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza (art.8);

VISTA la legge 27 dicembre 2006, n.296 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007)" e, in particolare:

- l'art.1, comma 796, lett. b) che ha istituito per il triennio 2007 – 2009 il Fondo transitorio per le regioni con disavanzi elevati, subordinando l'accesso allo stesso alla sottoscrizione di un apposito accordo, tra i Ministri della Salute, dell'Economia e Finanze e la Regione interessata, ai sensi dell'art.1, comma 180, della L. n.311/04;

PRECISATO in proposito che, così come previsto dallo stesso art.1, comma 796, lett. b), il predetto accordo deve essere comprensivo di uno specifico piano di rientro, contenente tra l'altro le misure per l'azzeramento del disavanzo entro il 2010;

VISTA la L.R. 28 dicembre 2006, n.27 "Legge finanziaria regionale per l'esercizio 2007 (art.11, L.R. 20 novembre 2001, n.25)" e, in particolare, l'art. 8 concernente le misure di attuazione del patto nazionale sulla salute;

VISTE le deliberazioni della Giunta regionale del Lazio:

- n.66 del 12 febbraio 2007 concernente: "Approvazione del "Piano di Rientro" per la sottoscrizione dell'Accordo tra Stato e Regione Lazio ai sensi dell'art.1, comma 180, della Legge 311/2004";
- n.149 del 6 marzo 2007 avente ad oggetto: "Presenza d'atto dell'Accordo Stato Regione Lazio ai sensi dell'art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004, sottoscritto il 28 febbraio 2007. Approvazione del "Piano di Rientro";

VISTO il decreto del Presidente in qualità di Commissario *ad acta* n. 24 del 10 settembre 2008 "Attuazione punto 10 deliberazione del Consiglio dei Ministri dell'11 luglio 2008 – intervento 2.3.8 Misure per il contenimento della spesa farmaceutica del Piano di rientro";

RILEVATO, in particolare:

- che il predetto Piano di rientro prevede interventi generali e specifici all'interno dei quali sono sviluppati obiettivi operativi ed interventi con l'indicazione, per ognuno di essi dei tempi e dei modi di realizzazione;
- che tra gli obiettivi individuati nel Piano di Rientro hanno esplicito rilievo quelli relativi alla politica del farmaco;

DATO ATTO che, con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri dell'11 luglio 2008, il Presidente della Regione Lazio, Pietro Marrazzo, è stato nominato commissario *ad acta pro tempore* per la realizzazione degli obiettivi di risanamento finanziario previsti nel Piano di rientro dai disavanzi regionali nel settore sanitario;

CONSIDERATO che la deliberazione del Consiglio dei Ministri dell'11 luglio 2008 che indica le priorità d'azione del Commissario, prevede al punto 3) intervento sulla spesa farmaceutica convenzionata con prioritario riferimento alla revisione dell'accordo vigente con le farmacie convenzionate in materia di c.d. "distribuzione per conto", alle misure per l'incremento dell'appropriatezza prescrittiva e l'allargamento ulteriore delle forme di distribuzione diretta;

CONSIDERATO a tal riguardo che i dati di consumo dei farmaci nell'anno 2008 mostrano come la Regione Lazio non sia stata allineata al tetto di spesa previsto dalla normativa vigente;

CONSIDERATO che il valore economico e sociale del settore farmaceutico, particolarmente presente con i suoi insediamenti sul territorio della Regione Lazio, rende indispensabile l'avvio di un percorso condiviso tra imprese e Istituzioni locali per delineare una politica orientata alla gestione sostenibile della spesa sanitaria che punti all'appropriatezza delle prestazioni, evitando misure che possano penalizzare le cure innovative per esigenze economiche;

RITENUTO a tal riguardo opportuno indirizzare, ove possibile, la prescrizione medica verso i farmaci a brevetto scaduto che rappresentino la scelta più vantaggiosa in termini di rapporto costo-efficacia, nella consapevolezza che il farmaco innovativo riveste comunque un ruolo fondamentale ed insostituibile per la cura del paziente, la sostenibilità e l'efficienza dell'intero sistema salute;

RICONOSCIUTO che lo sviluppo della ricerca e dell'innovazione farmaceutica è comunque un valore imprescindibile per il paziente stesso;

CONSIDERATO che:

- i farmaci appartenenti alla classe Inibitori HMG-CoA Reduttasi con ATC C10AA rappresentano il 8% della spesa farmaceutica convenzionata nella Regione Lazio pari ad € 100.090.630,03 (dati Sfera 2008) , con una spesa netta per 1.000 abitanti residenti pari a € 17.998,62 ed una DDD/1000 ab. pari a € 561,86 verso una spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale pari a € 908.764.178,02 ed spesa netta per 1.000 abitanti residenti pari a € 15.242,79 ed una DDD/1000 ab. pari a € 508,50;
- i farmaci appartenenti alla classe Inibitori HMG-CoA Reduttasi con ATC C10BA (associazione simvastatina-ezetimibe) hanno prodotto nel 2008 una spesa pari a € 11.247.152,63 (dati Sfera 2008) con una spesa netta per 1.000 abitanti residenti pari a € 2.022,50 e una DDD/1000 ab. pari a € 30,24 verso una spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale pari a € 82.399.536,25 ed spesa netta per 1.000 abitanti residenti pari a € 1.382,10 ed una DDD/1000 ab. pari a € 20,54;
- la perdita del brevetto della Simvastatina e della Pravastatina, principi attivi farmacologici appartenenti alla classe degli Inibitori HMG-CoA Reduttasi, consente significative riduzioni di costi pur assicurando idonei livelli di cura per il paziente;

ATTESO che l'andamento del consumo nel Lazio nell'anno 2008 per i farmaci della classe degli Inibitori HMG-CoA Reduttasi ha evidenziato un trend in aumento dei volumi rispetto all'anno 2007 pur con una lieve diminuzione della spesa (per ATC C10AA) dovuta alla scadenza brevettuale della Simvastatina e della Pravastatina ,come evidenziato nella tabella sottostante:

VARIAZIONI PERCENTUALI 2008 VS 2007 (dati Cosisan)

LAZIO	Δ% N° CONFEZIONI	Δ %VALORE
C10AA INIBITORI della HMG C0A REDUTTASI di cui:	+7,38	-9,70
ATORVASTATINA CALCIO TRIIDRATO	+10,34	+12,56
SIMVASTATINA	+13,18	-43,30
ROSUVASTATINA SALE DI CALCIO	+13,94	+14,66
PRAVASTATINASODICA	-17,19	-155,00
FLUVASTATINA SODICA	-5,57	-7,82
LOVASTATINA	-8,64	-3,70
C10BA INIBITORI della HMG C0A REDUTTASI (SIMVASTATINA + EZETIMIBE)	+58,78	+59,49

RAVVISATA, pertanto, la necessità di implementare, relativamente agli inibitori HMG-CoA Reduttasi, l'utilizzo appropriato delle statine equivalenti, pur mantenendo inalterati i livelli di assistenza;

RITENUTI necessari interventi di carattere farmaco-economico, nel rispetto dei principi di appropriatezza a garanzia della tutela della salute;

RITENUTO opportuno sottolineare quanto segue:

- gli Inibitori della HMG CoA Reduttasi (statine — ATC C10AA) agiscono inibendo la HMG-CoA reduttasi, un enzima che catalizza la reazione limitante la velocità di sintesi del colesterolo. L'effetto della riduzione del colesterolo epatico induce un aumento sia dell'attività dei recettori delle LDL che della clearance del colesterolo LDL dal circolo sanguigno. Le statine sono molto più efficaci di altre molecole agendo anche sui livelli dei trigliceridi, abbassandoli, ma influenzano poco i livelli di colesterolo HDL;
- la prescrivibilità a carico del SSN delle statine è regolata dalla nota AIFA n. 13 ed è limitata ai pazienti affetti da dislipidemie familiari, ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in prevenzione primaria (pazienti adulti con rischio cardiovascolare del 20% o superiore di sviluppare malattie cardiovascolari entro 10 anni " Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità"-) e secondaria (pazienti adulti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete), iperlipidemie non corrette dalla sola dieta indotte da farmaci (immunosoppressione, antiretrovirali e inibitori della aromatasi) e in pazienti con insufficienza renale cronica.

VISTE le linee di indirizzo stilate dalla Commissione regionale PTOTR relative all'uso degli inibitori dell' HMG-CoA Reduttasi per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari nella regione Lazio, parte integrante del presente decreto di cui costituiscono l'Allegato A, si precisa quanto segue:

• **Prevenzione primaria**

Gli studi effettuati hanno riguardato l'efficacia e la sicurezza della Simvastatina, Pravastatina e fluvastatina e non vi sono ad oggi trials randomizzati di confronto tra le statine ad alta potenza rispetto a quelle a più bassa potenza d'azione.

La corretta alimentazione rappresenta, insieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare.

Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia secondaria ad altra patologia, si può valutare il rischio cardiovascolare, ai fini della prescrizione di farmaci. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale.

In funzione del valore riscontrato del C-LDL e della tipologia di pazienti, occorrono riduzioni di C-LDL di entità differente per raggiungere il target raccomandato.

Le tabelle che seguono evidenziano, secondo diversi studi, l'effetto delle singole statine, ai vari dosaggi, in termini di riduzione percentuale del colesterolo LDL.

Tab. 2 Dosi in mg di statina per raggiungere riduzioni C-LDL rispetto al basale

Riduzione%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Rosuvastatina			5	10	20-40
Atorvastatina		10	20	40	80
Simvastatina	10	20	40	80	
Lovastatina	20	40	80		
Pravastatina	20	40			
Fluvastatina	40	80			

Fonte: Mahley RW, Bersot TP 2006

In base alla loro differente efficacia le statine possono essere suddivise in tre categorie: quelle che determinano una riduzione del C-LDL fino al 35% (Simvastatina 20-40 mg, Pravastatina 20-40 mg, Lovastatina 20 mg, Fluvastatina 80 mg, Atorvastatina 10 mg) e quelle che determinano una riduzione del C-LDL del 40% (Simvastatina 20-40 mg Rosuvastatina 5 mg, Atorvastatina 20 mg, Lovastatina 80 mg), o superiore al 40% (Rosuvastatina 10-20-40 mg, Atorvastatina 40-80 mg, Simvastatina 80 mg).

Sulla base dei dati clinici e della valutazione del rischio cardiovascolare di ciascun paziente oltreché dell'obiettivo in termini di riduzione del colesterolo totale e LDL deve essere scelta la molecola ed il dosaggio.

La nota AIFA 13 non fa alcuna distinzione tra le diverse molecole, ma nell'ambito di ciascuna delle due categorie di statine (riduzione C-LDL < 40% e > 40%) dovrebbe essere utilizzata quella con il miglior rapporto costo/efficacia.

Quando il colesterolo LDL di base non è particolarmente elevato, il target indicato dalle linee guida può essere raggiunto già con riduzioni modeste della colesterolemia, ottenibili con qualunque statina.

In questi casi l'utilizzo delle statine disponibili come farmaco equivalente rappresentano la scelta migliore nel rapporto costo- efficacia.

Alla luce di quanto sopra esposto il trattamento di prevenzione primaria prevede l'uso di Simvastatina, in presenza di potenziale interazione con altri farmaci o intolleranza all'uso della Simvastatina fino a 40 mg/die (eccezionalmente 80 mg/die), può essere scelta una dose inferiore o un prodotto alternativo come la Pravastatina.

L'uso delle statine ad alta potenza di azione va riservato ai casi certificati che non rispondano dopo un periodo congruo (12 settimane) di trattamento continuativo con le statine a minor potenza di azione e a più basso costo e qualora si ravvisi la necessità di ridurre il livello del colesterolo LDL oltre il 40%.

• **Prevenzione secondaria**

Il trattamento nella prevenzione secondaria deve essere attivato immediatamente con Simvastatina 40 mg. In presenza di eventuali interazioni con altri farmaci o in caso di intolleranza all'uso di Simvastatina 40 mg /die (eccezionalmente 80 mg/die), può essere scelta una dose inferiore o un medicinale contenente Pravastatina.

La decisione di offrire una statina ad alta intensità di azione deve tenere in considerazione la preferenza del paziente, le comorbidità, la concomitante somministrazione di altri farmaci e i benefici e i rischi di tale trattamento.

L'uso dell'associazione Simvastatina-Ezetimibe, in prevenzione secondaria, deve essere limitato ai casi in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli target di colesterolo LDL non raggiunti con le singole statine anche a dosaggi elevati o con statine ad alta potenza .

CONSIDERATO che la centralità degli obiettivi di cura del paziente non è posta in discussione dal presente provvedimento e che mantenere un paziente in trattamento con una statina che non permetta il conseguimento del target terapeutico precisato configura una evidente inappropriately nell'uso di questi farmaci;

RITENUTO che:

- A. che i medici prescrittori (MMG, PLS, medici dipendenti del SSN e specialisti universitari) dovranno rigorosamente attenersi alle indicazioni previste dalla nota 13 dell'AIFA e a quanto indicato dal presente decreto;
- B. che i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere e dei Policlinici Universitari dovranno adottare i provvedimenti necessari alla stretta osservanza del presente provvedimento attivando iniziative tese a monitorare le prescrizioni e l'andamento della spesa relativa ai farmaci della classe degli inibitori dell'HGM CoA Reduttasi; l'obiettivo è il raggiungimento del 40% per l'anno 2009 e del 50% per l'anno 2010 della quota prescrittiva di statine a brevetto scaduto, considerato che nell'anno 2008 (dati Cosisan) la percentuale prescrittiva, in numero di confezioni erogate, è stata pari a circa il 35% del totale,
- C. I Direttori Generali delle ASL, attraverso i responsabili di Distretto e dei Servizi Farmaceutici Aziendali, sono incaricati di:
 1. vigilare sul controllo dell'appropriatezza prescrittiva di tali medicinali;
 2. effettuare costantemente la verifica dell'ottemperanza di quanto qui sancito; relazionando tramite le CAPD aziendali trimestralmente all'Area Politiche del Farmaco- Direzione Programmazione Sanitaria Regione Lazio;
 3. monitorare attraverso i servizi farmaceutici aziendali e le CAPD i consumi degli inibitori della HMG CoA Reduttasi, collaborando con i medici prescrittori per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e della continuità terapeutica dei pazienti in trattamento;

DECRETA

Per quanto esposto in narrativa e che qui si intende integralmente riportato che:

- 1) i medici (ove per medici si intendono sia Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta, Specialisti ospedalieri, territoriali e universitari) all'atto della prescrizione di inibitori della HMG CoA Reduttasi semplici (ATC C10AA) o associati (ATC C10BA). devono attenersi rigorosamente alle indicazioni previste dalla Nota AIFA 13.

Qualora l'obiettivo del trattamento farmacologico sia la riduzione di LDL in misura non superiore al 40% devono essere prescritti farmaci inibitori della HMG CoA Reduttasi (cat. C10AA) equivalenti o comunque non coperti da brevetto;

- 2) la corretta alimentazione rappresenta, insieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia secondaria ad altra patologia, si può valutare il rischio cardiovascolare, ai fini della prescrizione di farmaci. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica;

- 3) l'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale;

- 4) il trattamento in prevenzione primaria deve essere iniziato con Simvastatina; in presenza di potenziale interazione con altri farmaci o intolleranza all'uso della Simvastatina 40 mg, può essere scelta una dose inferiore o un prodotto alternativo come la Pravastatina.

L'uso delle statine ad alta potenza di azione va riservato ai casi certificati che non rispondano dopo un periodo congruo (12 settimane entro le quali non può essere sostituita la specialità prescritta al fine di valutare, senza alcuna distorsione dovuta a parametri di tipo farmacocinetico, il raggiungimento del target previsto nel soggetto trattato) di trattamento continuativo con le statine a minor potenza di azione e a più basso costo e qualora si ravvisi la necessità di ridurre il livello del colesterolo LDL oltre il 40%.

La prescrizione dell'associazione Simvastatina-Ezetimibe in prevenzione primaria deve essere limitata ai casi in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli target di colesterolo LDL non raggiunti con le singole statine anche a dosaggi elevati o ad alta potenza.

L'obiettivo terapeutico deve essere raggiunto e mantenuto nel tempo, con una terapia regolare e continuativa;

- 5) il trattamento in prevenzione secondaria deve essere attivato immediatamente con Simvastatina 40 mg. In presenza di eventuali interazioni con altri farmaci o in caso di intolleranza all'uso di Simvastatina 40 mg, può essere scelta una dose inferiore o un medicinale contenente prava statina.

L'uso delle statine ad alta potenza di azione va riservato ai casi certificati che non rispondano dopo un periodo congruo (12 settimane entro le quali non può essere sostituita la specialità prescritta al fine di valutare, senza alcuna distorsione dovuta a parametri di tipo farmacocinetico, il raggiungimento del target previsto nel soggetto trattato) di trattamento continuativo con le statine a minor potenza di azione e a più basso costo e qualora si ravvisi la necessità di ridurre il livello del colesterolo LDL oltre il 40%.

La prescrizione dell'associazione Simvastatina-Ezetimibe in prevenzione secondaria deve essere limitata ai casi in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli target di colesterolo LDL non raggiunti con le singole statine anche a dosaggi elevati o ad alta potenza;

- 6) l'obiettivo terapeutico deve essere raggiunto e mantenuto nel tempo, con una terapia regolare e continuativa;
- 7) i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere e dei Policlinici Universitari dovranno adottare i provvedimenti necessari alla stretta osservanza del presente decreto attivando iniziative tese a monitorare le prescrizioni e l'andamento della spesa relativa ai farmaci della classe degli inibitori dell'HGM COA Reduttasi; ponendosi come obiettivo il raggiungimento della quota prescrittiva di statine a brevetto scaduto, del 40% per l'anno 2009 e del 50% per l'anno 2010 sul numero totale di confezioni erogate;
- 8) i Direttori generali delle ASL, attraverso i responsabili di Distretto e dei Servizi farmaceutici aziendali, sono incaricati di:
 1. vigilare sul controllo dell'appropriatezza prescrittiva di tali medicinali;
 2. effettuare costantemente la verifica dell'ottemperanza di quanto sancito; relazionando tramite le CAPD aziendali trimestralmente all'Area Politiche del Farmaco- Direzione Programmazione Sanitaria Regione Lazio;
 3. monitorare attraverso i servizi farmaceutici aziendali e le CAPD i consumi degli inibitori della HMG CoA Reduttasi, collaborando con tutti i medici prescrittori per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e della continuità terapeutica dei pazienti in trattamento;
- 9) i Direttori Generali in caso di inosservanza, opportunamente documentata dalle CAPD, di quanto disposto nel presente decreto applicheranno quanto dettato dall'articolo 1 comma 4 della L. 425 , 8 agosto 1996 e quanto previsto dai vigenti accordi convenzionali e contrattuali nazionali e regionali per i MMG, PLS e specialisti convenzionati e dipendenti del S.S.N;
- 10) di dare mandato alla Direzione Regionale Programmazione Sanitaria di provvedere con proprio provvedimento ad eventuali modifiche ed integrazioni del presente decreto, nonché, ove necessario ad individuare le modalità applicative
- 11) si autorizza la pubblicazione sul BURL.

Il Presidente

MARRAZZO

**“Linee di indirizzo relative all’uso degli
inibitori della HMG Coa reduttasi (statine)
per la prevenzione secondaria e primaria
delle malattie cardiovascolari nella
Regione Lazio”**

INDICE ANALITICO

PREMESSA	
OBIETTIVI	
SINTESI DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI	
I principali studi clinici e le meta-analisi disponibili	
Linee Guida: aspetti controversi	
LINEE DI INDIRIZZO PER L'USO DELLE STATINE	Errore. Il segnalibro non è definito.
Prevenzione secondaria:	
Premesse.....	
Raccomandazioni.....	
Prevenzione primaria:	
Premesse.....	
Raccomandazioni.....	
BIBLIOGRAFIA	

PREMESSA

Il presente documento è stato elaborato a fronte delle seguenti criticità:

1. sottoutilizzo delle statine in prevenzione secondaria e primaria delle malattie cardiovascolari;
2. eterogeneità di utilizzo delle statine (in relazione a diversi fattori, ad esempio al livello socioeconomico del paziente, il genere, l'età, ecc.);
3. utilizzo discontinuo delle statine ("spot");
4. elevato utilizzo di statine per le quali non esistono ancora studi primari che ne dimostrino l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti (eventi e mortalità cardiovascolari), ma solo su endpoint o marker surrogati (livelli di colesterolo LDL, livelli di proteina C reattiva, etc...);
5. maggiore utilizzo di statine "coperte da brevetto" rispetto alle statine per le quali è scaduto il brevetto e che, di conseguenza, sono disponibili come "medicinali equivalenti";
6. non uniformità delle raccomandazioni per l'utilizzo delle statine in prevenzione sia primaria che secondaria nelle principali Linee Guida (LG) internazionali (NICE, SIGN, AHA, ESC, AU-NZ, HAS, ATPIII¹⁻⁹)

OBIETTIVI

Il documento formula raccomandazioni sull'uso dei farmaci inibitori della HMG CoA reduttasi (statine) sulla base delle conoscenze scientifiche disponibili riguardo l'efficacia degli interventi per la prevenzione secondaria e/o primaria delle malattie cardiovascolari

Non è obiettivo del documento identificare le modalità di implementazione e di regolazione e controllo dell'applicazione di queste raccomandazioni.

In particolare, si sottolinea che, come per le raccomandazioni delle LG, anche quelle riportate nel presente documento hanno un valore di riferimento generale e dovrebbero essere applicate alla maggior parte dei pazienti. I clinici dovrebbero tenerne conto nella loro pratica clinica, ma queste linee di indirizzo non intendono sostituirsi alla responsabilità individuale del clinico nel prendere decisioni appropriate in relazione alle circostanze del singolo paziente e in accordo col paziente stesso sulla base di tutti gli elementi informativi disponibili.

Le scelte strategiche che il medico deve effettuare devono, infatti, essere sempre individualizzate al singolo paziente e devono tenere in considerazione la sua storia clinica (età, comorbidità, concomitanti terapie farmacologiche, etc..), lo stato clinico, gli elementi clinici emersi durante il periodo di osservazione e le opzioni terapeutiche disponibili.

SINTESI DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI

I principali studi clinici e le meta-analisi disponibili

E' stata recentemente pubblicata una revisione della letteratura scientifica che analizza le raccomandazioni delle Linee Guida nonché i risultati dei trial controllati randomizzati sulle diverse statine¹⁰. A questa si aggiunge una ulteriore valutazione critica dei trial clinici pubblicati recentemente sull'uso delle statine ad alta potenza di azione¹¹.

Non esistono attualmente studi randomizzati controllati che dimostrino l'efficacia in prevenzione secondaria su esiti clinici rilevanti, ossia basata su indicatori clinici di morbilità e mortalità cardiovascolari, della rosuvastatina, della lovastatina e della associazione ezetimibe+simvastatina.

In prevenzione primaria, su una popolazione selezionata, è stato recentemente documentato un effetto positivo della rosuvastatina su end point clinici¹² associato ad un rallentamento della crescita della placca aterosclerotica coronarica¹³, mentre gli studi sullo scompenso hanno dato risultati negativi. Per quanto concerne l'associazione ezetimibe+simvastatina, gli studi disponibili hanno rilevanza clinica incerta e scarsa trasferibilità.

Il numero di statine oggi a disposizione del clinico è pari a sei. La maggior parte degli studi disponibili hanno tuttavia valutato l'efficacia e la sicurezza delle sole simvastatina, pravastatina e fluvastatina¹⁴⁻¹⁸ (vedi tabella 1 relativa agli studi condotti in prevenzione secondaria, fonte Formoso et al 2008¹⁰)

Tabella 1. Caratteristiche dei principali RCT che hanno dimostrato l'efficacia di statine rispetto al placebo.
*I valori si riferiscono a morte coronarica + infarto del miocardio.

RCT (anno)	Pazienti	Intervento vs Controllo	Outcome principale	Tempo	Riduzione di LDL (mg/dL)	Eventi coronarici maggiori* (%)
◆◆◆ 4S ²⁸ (1994)	4.444 pz Età: 59 anni Progresso IMA: 79% Maschi: 81% LDL media: 194 mg/dL	simva 20-40mg (37% con 40mg) vs placebo	8% vs 12% mortalità totale	5,4 anni	126 vs 194 -35%	15,9% vs 22,6% -6,7%
◆◆◆ HPS ²⁹ (2002)	20.536 pz Età > 65 anni: 46% Progresso IMA: 65% Maschi: 75% LDL media: 130 mg/dL	simva 40mg vs placebo	12,9% vs 14,7% mortalità totale	5,3 anni	87 vs 130 -33%	8,7% vs 11,8% -3,1%
◆◆◆ PROSPER ³⁰ (2002)	5.804 pz Età: 75,3 anni Prec. evento CV: 44% Maschi: 48% LDL media: 150 mg/dL	prava 40mg vs placebo	14,2% vs 16,2% eventi CV	3,2 anni	99 vs 150 -34%	12,7% vs 16,7% -4,0%
◆◆◆ CARE ³¹ (1996)	4.159 pz Età media: 59 anni Progresso IMA: 100% Maschi: 86% LDL media: 139 mg/dL	prava 40mg vs placebo	10,2% vs 13,2% IMA/mortalità CV	5,0 anni	95 vs 139 -32%	10,2% vs 13,2% -3,0%
◆◆◆ LIPID ³² (2002)	9.014 pz Età media: 62 anni Prec. IMA/SCA: 100% Maschi: 83% LDL media: 150 mg/dL	prava 40mg vs placebo	6,4% vs 8,3% mortalità CV	6,1 anni	113 vs 150 -25%	12,3% vs 15,9% -3,6%
◆◆◆ LIPS ³³ (2002)	1.677 pz Età media: 60 anni Rivasc. coronar.: 100% Maschi: 84% LDL media: 132 mg/dL	fluva 40mg x 2 vs placebo	21,4% vs 26,7% eventi CV	3,9 anni	96 vs 132 -27%	5,0% vs 7,2% -2,2%

La riduzione del colesterolo LDL ottenuta nei trial clinici (a dosi standard) si è attestata quasi sempre intorno al 30-40%. Pertanto una **riduzione del colesterolo LDL di circa il 40%** rappresenta un obiettivo accettabile per la maggior parte dei pazienti. (e specialmente per coloro che a causa di valori basali molto elevati e/o della scarsa tollerabilità verso dosi elevate o massimali di statine, non raggiungono goal lipidici più bassi.)

Simvastatina e pravastatina, sono le due molecole con costo per DDD^a più contenuto e sono disponibili anche come **medicinali equivalenti**.

Una riduzione del colesterolo LDL del 40% può essere ottenuta utilizzando la simvastatina 40 mg¹⁹ (tabella 2), che a parità di efficacia ha un costo inferiore.

Tabella 2. Dosi in mg di statina per raggiungere varie riduzioni del C-LDL rispetto al basale.
Fonte: Mahley RW, Bersot TP 2006¹⁹

Riduzione percentuale del C-LDL					
	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Rosuvastatina	-	-	5	10	20-40
Atorvastatina	-	10	20	40	80
Simvastatina	10	20	40	80	-
Pravastatina	20	40	-	-	-
Fluvastatina	40	80	-	-	-
Lovastatina	20	40	80	-	-

Le due molecole che presentano un più lungo tempo di dimezzamento (atorvastatina e rosuvastatina) sono quelle che incidono con maggiore potenza sul profilo lipidico sierico.

Trial recenti condotti in pazienti con **Sindrome Coronarica Acuta** hanno evidenziato una maggiore efficacia delle statine ad alta potenza di azione^b nella riduzione degli eventi cardiovascolari (atorvastatina) e nella riduzione della progressione aterosclerosi coronarica (rosuvastatina), sebbene l'impatto sulla mortalità totale rimanga ancora da chiarire²⁰⁻²².

Lo studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) ha valutato se le statine fossero in grado di ridurre il rischio di ictus dopo un recente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), dimostrando che nei pazienti con ictus o TIA recenti, senza malattia coronarica, il trattamento con 80mg/die di Atorvastatina è in grado di ridurre l'incidenza totale di ictus e di eventi cardiovascolari²³.

La combinazione **ezetimibe (10 mg) + simvastatina (20-40-80 mg)** si è dimostrata particolarmente attiva nella riduzione della colesterolemia. In particolare, ai massimi dosaggi impiegati (10/80 mg) è stata dimostrata una riduzione delle LDL superiore al 60%.²⁴ Tuttavia, per definire il ruolo di un farmaco in terapia è necessario che la sua efficacia venga dimostrata, oltre che su esiti surrogati (nel caso specifico, colesterolo LDL), anche su esiti clinicamente rilevanti (morbilità e mortalità cardiovascolare).

^a La DDD (*Defined Daily Dose*: dose giornaliera definita) è considerata unità di misura ottimale negli studi di farmaco-utilizzazione.

Essa viene definita come l'ipotetica dose media giornaliera di un farmaco impiegato nel trattamento di un adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del principio attivo.

^b Le statine ad alta potenza d'azione sono le statine utilizzate in dosaggi che determinano un maggior abbassamento del livello di colesterolo rispetto alla simvastatina 40 mg, per esempio la simvastatina 80 mg

Linee Guida: aspetti controversi

Le Linee Guida (LG) più aggiornate (pubblicate dopo il 2005) e che corrispondono ai criteri scientifici di evidence based medicine (EBM) (composizione multidisciplinare del panel, revisione sistematica della letteratura) sono 6¹⁻⁷:

- NICE (2007/2008),
- SIGN (2007),
- ESC (2007),
- AHA/ACC (2006),
- HAS (2007),
- AU/NZ (2006).

Nessuna LG afferma che la scelta della statina deve essere fatta sulla base del valore di colesterolo LDL di partenza.

In *prevenzione secondaria* le Linee Guida identificano i seguenti valori-obiettivo di colesterolo LDL:

- < 100 mg (LG AHA⁵ e ESC⁴)
- < 80 mg (LG NICE^{1,2} e AU/NZ⁷ e quando fattibile nelle LG ESC⁴)
- < 70 mg (LG AHA⁵ come opzione ragionevole o se prima di iniziare il trattamento il livello è tra 70 e 100);

In *prevenzione primaria*, le LG ESC⁴ forniscono target di trattamento di LDL<100 mg/dl per le persone ad alto rischio. Allo stesso modo le LG AHA⁵ hanno come target di trattamento valori di LDL< 100 mg/dl (< 70 mg come ragionevole opzione negli individui a più alto rischio cardiovascolare).

Differentemente dalla LG NICE^{1,2}, le LG ESC⁴ e AHA⁵ non forniscono raccomandazioni sull'uso preferenziale delle diverse statine.

LINEE DI INDIRIZZO PER L'USO DELLE STATINE

Poiché la LG NICE è la più recente, la più esaustiva ed è stata redatta da un organismo istituzionale indipendente, le raccomandazioni formulate nell'ambito del presente documento sono state elaborate utilizzando quest'ultima come punto di riferimento principale.

Quando si considera di utilizzare la terapia ipolipemizzante in prevenzione primaria e secondaria, **sono da preferire i farmaci per i quali ci sono prove di efficacia in trial clinici relativamente alla riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, ossia end point clinici rilevanti**

PREVENZIONE SECONDARIA:

Premesse

La prevenzione secondaria è una delle indicazioni di uso delle statine con maggiori evidenze di efficacia e presenta importanti implicazioni per il SSN (riduzione costi legati alla riduzione delle recidive di eventi cardiovascolari)

Per la prevenzione secondaria cardiovascolare, le uniche statine che si sono dimostrate efficaci nella riduzione degli eventi cardiovascolari sono: pravastatina, simvastatina, fluvastatina e atorvastatina. Non esistono ad oggi studi che dimostrino la superiorità di una rispetto all'altra a dosaggi equivalenti.

Raccomandazioni

- Per la prevenzione secondaria, **la terapia ipolipemizzante non dovrebbe essere ritardata** in attesa del concomitante e necessario intervento sui fattori di rischio modificabili (stile di vita, ecc).
- Il trattamento per la **prevenzione secondaria** delle malattie cardiovascolari dovrebbe essere iniziato con **simvastatina 40 mg**. In presenza di potenziali interazioni con altri farmaci o in caso di intolleranza all'uso della simvastatina 40 mg, può essere scelta una dose inferiore o un medicinale contenente **pravastatina**.
- Nei pazienti a più alto rischio cardiovascolare nel caso in cui sia *cl clinicamente indicato* ottenere un maggiore effetto ipolipemizzante (raggiungimento dei valori-obiettivo di colesterolo LDL) è eventualmente possibile passare dalla dose standard (di riferimento) di 40 mg di simvastatina a dosaggi più elevati di simvastatina o ad altra statina
- I pazienti con **sindrome coronarica acuta** dovrebbero essere trattati con statine ad alta potenza di azione
- I pazienti con **ictus ischemico o TIA**, al fine di ridurre il rischio di ictus o di eventi cardiovascolari, dovrebbero essere trattati con statine ad alta potenza di azione.
- Non si raccomanda l'uso della combinazione ezetimibe + simvastatina in prevenzione secondaria; l'eventuale uso deve essere limitato ai casi in cui sia *cl clinicamente indicato* raggiungere livelli target di colesterolo LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza.

PREVENZIONE PRIMARIA:

Premessa

In prevenzione primaria non vi sono ad oggi trial randomizzati di confronto tra le statine ad alta potenza rispetto a quelle a più bassa potenza di azione.

Non vi è accordo tra le diverse LG in prevenzione primaria relativamente alla necessità, per gli individui ad alto rischio cardiovascolare, di raggiungere target di colesterolo LDL (es < 100 mg come raccomandato dalle LG ESC⁴ e dalle indicazioni dell'ATP III^{8,9}). Secondo le LG NICE^{1,2} quando una persona ha iniziato la terapia con una statina per la prevenzione primaria non è necessario misurare il livello di colesterolo. Il giudizio clinico e le preferenze del paziente dovrebbero guidare la revisione della terapia e la scelta di rivalutare i livelli ematici del colesterolo.

Raccomandazioni

Prima di ricorrere alla terapia ipolipemizzante per la prevenzione primaria, dovrebbero essere presi in considerazione tutti gli altri fattori di rischio modificabili ed ottimizzarne il controllo (fumo, alcool, ipertensione, obesità). Dovrebbe essere condotta una valutazione clinica ed esami ematochimici al fine di trattare le comorbidità e le cause secondarie di dislipidemia.

La **terapia con statine** è raccomandata come parte della strategia complessiva di trattamento per la popolazione adulta con **rischio cardiovascolare del 20% o superiore** di sviluppare malattie cardiovascolari entro 10 anni (vedi Carte del rischio).

Quando è stata presa la decisione di prescrivere una statina, si raccomanda di iniziare la terapia con una statina a basso costo (possibilmente, se disponibile, come medicinale equivalente) tenendo conto della dose giornaliera richiesta e del costo per dosaggio.

Il trattamento di prevenzione primaria cardiovascolare dovrebbe essere iniziato con simvastatina 40 mg; in presenza di potenziali interazioni con altri farmaci o intolleranza all'uso della simvastatina 40 mg, può essere scelta una dose inferiore o un prodotto alternativo come la pravastatina.

Le statine ad alta potenza d'azione non dovrebbero essere usate di routine nella prevenzione primaria cardiovascolare, ma il loro uso va riservato ai casi con rischio cardiovascolare particolarmente elevato, o dopo un iniziale trattamento con le statine a minore potenza di azione e a più basso costo, qualora si ravvisi la necessità di ridurre il colesterolo LDL a livelli < 100 mg/dl.

Non si raccomanda l'uso della combinazione ezetimibe + simvastatina in prevenzione primaria; l'eventuale uso deve essere limitato ai casi in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli target di colesterolo LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guidelines 48. Disponibile al sito: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG48NICEGuidance.pdf> (Ultimo accesso 16/03/2009)
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guidelines 67. Disponibile al sito: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG67NICEGuidance.pdf> (Ultimo accesso 16/03/2009)
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 976. Disponibile sul sito: <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext97/index.html> (ultimo accesso 20/11/2008)
4. Società Europea di Cardiologia (ESC). Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica: riassunto esecutivo. *G Ital Cardiol.* 2008; 9(1):11-59
5. Smith SC et al. American Heart Association (AHA)/America College of Cardiology (ACC). Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2006; 113:2363-2372
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Maladie Coronarienne. Guides ALD n.13. Disponibile al sito : http://has.sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne (ultimo accesso 20/11/2008)
7. National Heart Foundation of Australia (NHFA)/Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *MJA* 2006;184(8):S1-S29.
8. Treatment Panel III) Final Report on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel *Circulation* 2002;106;3143-3421.
9. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines *Circulation*, Jul 2004; 110: 227 - 239.
10. Formoso G, Capelli O, Maestri E, Magrini N, Marata AM. Prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Focus su stile di vita, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina. *Pacchetti informativi sui farmaci* 2008; 4:1-16.
11. Formoso G, Capelli O, Maestri E, Magrini N, Marata AM. Terapie ipolipemizzanti in prevenzione CV. La trasferibilità dei nuovi studi. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2009;1:1-8.
12. Ridker PM et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.

14. Law, MR, Wald, NJ, Rudnicka, AR. Quantifying effect of statins on low-density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2003, June 28; 326(7404): 1423.
15. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9MRC/BHF.
16. 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 Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57; Sacks et al., 1996
17. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, 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;335:1001–1009.
19. Mahley R W; Bersot TP in Goodman e Gilman, 2006
20. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
22. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–65.
23. P. Amarenco, J Bogousslavsky, Callahan AS et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-559.
24. FDA information on Vytorin (ezetimibe/simvastatin). Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021687s022lbl.pdf> (ultimo accesso 09/03/2009).