



## ***Documento SISA sulla Nota 13***

L'elaborazione di un nuovo testo per la Nota 13 AIFA è un evento importante che ha un impatto diretto sulla prevenzione CV per milioni di persone ed è motivato dalla comparsa di nuove rilevanti evidenze scientifiche e/o da nuove valutazioni in merito alla sostenibilità del rimborso dei farmaci. Rispetto al testo precedente le novità sono molte, le principali sono rappresentate dall'estensione della rimborsabilità ai pazienti a "rischio intermedio", l'abbandono della carta/algoritmo CUORE per la stima del rischio CV e la scelta iniziale del farmaco in base al livello di rischio e non all'obiettivo in termini di colesterolo LDL. Questi aspetti, oltre ad altri "minori", meritano alcune considerazioni. In questo documento si esprimono i commenti espressi dalla Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi.

***Estensione della rimborsabilità delle statine (fluva, prava, lova, simva 10-40 mg, in prima battuta; atorva, rosuva, simva 80 mg in seconda battuta se il target LDL 130 mg/dL non venisse raggiunto) ai pazienti con rischio CV "intermedio".***

È forse l'aspetto più rilevante della nuova nota. Si tratta di un'estensione auspicata da molti, resa evidentemente possibile dalla riduzione di prezzo delle statine a brevetto scaduto. Il razionale, perfettamente condivisibile, è che la riduzione di eventi attesa in quest'ampia fascia di popolazione è rilevante ed ottenibile con un intervento caratterizzato da un rapporto rischio/beneficio e costo/beneficio paragonabile a quello di altre terapie preventive basate su altre categorie di farmaci. La possibilità di utilizzare solo in seconda battuta farmaci più efficaci verrà commentata in seguito.

***Abbandono dell'uso della carta/algoritmo del rischio CVB del progetto CUORE a favore di un sistema basato sul numero dei fattori di rischio maggiori***

Si tratta di una scelta per molti aspetti sorprendente, non solo perché il SSN e i SSR negli ultimi anni hanno investito moltissimo sulla valutazione del rischio con questi strumenti, ma, soprattutto, perché non sono emerse evidenze in merito alla superiorità del sistema ora adottato rispetto al precedente. Non risultano pubblicazioni che abbiano dimostrato la scarsa accuratezza (per la popolazione italiana) dell'algoritmo ISS e/o la migliore predittività del sistema basato sul numero di fattori di rischio. Al contrario i sia pur limitati dati a disposizione mostrano una buona predittività dell'algoritmo ISS nell'ambito della pratica quotidiana (dati non pubblicati del progetto AIFA RIACE). Se il problema fosse invece stato la limitazione della rimborsabilità ad un numero ristretto di soggetti (quelli appunto ad alto rischio), l'estensione della rimborsabilità (vedi sopra) ai pazienti a rischio intermedio avrebbe automaticamente risolto il problema. A nostro avviso, quindi, il totale abbandono dell'algoritmo CUORE non appare avere chiare giustificazioni scientifiche e rischia di vanificare un grande sforzo organizzativo, economico e culturale sostenuto nel corso degli ultimi sei anni, rischiando tra l'altro di creare confusione e disorientamento tra medici e pazienti.

È per altro indubbio che, nella pratica quotidiana, i medici non utilizzano sempre il calcolo del rischio, nonostante questo sia semplice ed immediato con tutti i software di studio.

La valorizzazione dei singoli fattori di rischio è sicuramente più immediata ed intuitiva, anche se consente una stima del rischio meno accurata. Lasciare al medico la scelta dello strumento da utilizzare avrebbe potuto rappresentare una buona alternativa, mantenendo l'uso dell'algoritmo per chi desidera una valutazione più accurata e consentendo al contempo una valutazione più "intuitiva" per chi potesse trovarsi a disagio con il calcolo formale del rischio.

Analizzando poi i fattori di rischio considerati dalla nota, ci sembra necessario sottolineare come la scelta del limite 135/85 mmHg come pressione che determina la presenza di un fattore di rischio equivalente all'ipertensione arteriosa non appare in linea con l'attuale pratica clinica e con le indicazioni operative delle linee guida sull'ipertensione arteriosa. Questo può generare confusione tra medici e pazienti.

### ***Abbandono della scelta iniziale del farmaco in base alla probabilità di raggiungere il target terapeutico raccomandato e sostituzione con scelta iniziale del farmaco in base al livello di rischio del paziente***

La precedente Nota 13 aveva affermato che, se la miglior prevenzione è costituita dal ridurre i livelli di colesterolo LDL al di sotto dei target indicati dalle linee guida, la scelta iniziale della molecola doveva essere quella che, in base ai dati disponibili, offriva la miglior probabilità di raggiungere questo obiettivo. In altre parole, conoscendo i valori iniziali di colesterolo LDL e quelli che si desiderava raggiungere, la prima scelta doveva essere tale da consentire la riduzione di colesterolo LDL teoricamente necessaria. Questo approccio è consigliato anche dalle recentissime linee guida europee (ESC/EAS).

L'attuale nota indica invece una prima scelta in base al livello di rischio del paziente. Questa scelta, se interpretata in modo "rigido", come però spesso accade quando si verificano controlli amministrativi, implica che in alcuni casi si debba scegliere un farmaco con effetto probabilmente insufficiente (un paziente ad alto rischio con colesterolo LDL 160 mg/dL non raggiungerà verosimilmente l'obiettivo con simva 40 mg), mentre in altri si usino farmaci eccessivamente potenti (paziente ad altissimo rischio con colesterolo LDL 80 mg/dL dovrà usare atorvastatina o rosuvastatina). In ogni caso, da un punto di vista concettuale, la prescrizione di un farmaco non sempre adeguato alle necessità del paziente è francamente difficile da comprendere e da accettare, anche se è possibile che, in singoli casi, la risposta alla statina indicata dalla nota sia comunque sufficiente (esiste infatti la variabilità individuale). Pensiamo all'applicazione del principio in casi simili. In presenza di cistite (patologia non mortale che ci consente solitamente "recuperi" in caso di scelta farmacologica non efficace) chi sceglierebbe deliberatamente un antibiotico che ha meno probabilità di un altro di eradicare il germe responsabile? Non si tratta infatti più di scegliere il farmaco meno costoso a parità di efficacia (cosa doverosa), ma di scegliere un farmaco probabilmente meno efficace solo perché meno costoso. Le implicazioni di ordine etico e medico-legali sono evidenti, così come quelle che possono riguardare il rapporto di fiducia medico-paziente.

Oltre a ciò bisogna ricordare l'effetto negativo sulla continuità/aderenza terapeutica di quelli che vengono percepiti dal paziente come "fallimenti" del farmaco, oltre che dai cambiamenti di molecola/confezione, ecc. La necessità poi di passare ad un farmaco più potente comporta anche la necessità di un controllo addizionale del profilo lipidico e della funzionalità epatica (transaminasi).

Francamente ci risulta difficile immaginare che il semplice procrastinare l'uso del farmaco adeguato e gli sporadici casi di risposta individuale superiore alla media possano controbilanciare i problemi sopra evidenziati e dal punto di vista della salute pubblica tutto ciò appare una scelta poco produttiva.

## ***Altri aspetti rilevanti***

### ***Inserimento del dosaggio 80 mg/die per la simvastatina in alternativa ad atorvastatina e rosuvastatina***

Sebbene il dosaggio di simva 80 mg/die sia previsto dalla scheda tecnica, esso non è attualmente disponibile come singola somministrazione (occorrono due compresse). Questo aspetto ha ovvie ripercussioni per il paziente (continuità/aderenza terapeutica, pagamento dei ticket), inoltre questo dosaggio non deve essere utilizzato in quanto il rapporto rischio beneficio appare non ottimale.

### ***Scomparsa della rimborsabilità degli omega-3 PUFA nei pazienti con infarto miocardico acuto***

Ci pare corretto che non vengano inseriti in questa nota in quanto l'utilizzo in queste condizioni non era per l'attività ipolipemizzante ma per aritmia e quindi esula dalla Nota 13. *Rimane non chiaro però se il farmaco resti rimborsabile con le precedenti indicazioni nei pazienti con infarto miocardico.*

### ***Prescrivibilità della sola atorvastatina nei pazienti con danno renale e dislipidemia***

A nostro avviso i dati scientifici non giustificano una scelta esclusiva. Anche in questo caso il principio guida dovrebbe essere quello di ridurre il più possibile la colesterolemia LDL sia con statine sia, nel caso non si raggiungessero i target, con l'associazione con altre molecole quali resine a scambio ionico, ezetimibe, ecc.

### ***Dose di statina***

È di difficile comprensione la dizione "dose ottimale" o "dose massima": nella pratica clinica è necessario parlare di dose massima tollerata.

### ***Dislipidemie Familiari***

Per la FH e FCH il target LDL suggerito da tutte le linee guida è 70 mg/dL. Non si comprende perché per la forma familiare combinata non sia prevista l'associazione di statina alla dose massima tollerata con farmaci di secondo livello (resine, ezetimibe, acido nicotinico) per raggiungere il target.

### ***Ulteriori osservazioni***

- Per le iperlipemie indotte da farmaci non è chiaro quale sia l'obiettivo terapeutico
- Tabella 1, malattia coronarica con fattori di rischio multipli: *si intende  $\geq 2$ ?*
- Solo dopo tre mesi ecc: in pazienti ad alto ed altissimo rischio non è proponibile, mentre è valido in quelli a rischio moderato
- Correttamente si indica una riduzione del 15-20% per ezetimibe da sola, ma dopo una statina questo valore è del 23-26% (è semplicemente un problema di calcolo, partendo da un livello più basso di colesterolo LDL)
- Nelle considerazioni riassuntive si suggerisce di aumentare progressivamente il dosaggio in pazienti a rischio moderato, il che implica più visite e un maggior numero di analisi; l'approccio da noi proposto bypassa questo problema. Continui ritorni ed aggiustamento delle dosi portano a minore persistenza in terapia
- Il capoverso sulla Lp(a) risulta poco chiaro e sostanzialmente inutile alla pratica clinica
- Non viene identificato con chiarezza il danno d'organo carotideo
- La parte sulla IRC è datata e non tiene conto di evidenze che erano disponibili alla data della pubblicazione (inclusa metanalisi per pazienti con IRC in trattamento con statine)