

Concept Paper

per una revisione della Nota AIFA 13

di A Battaglia¹; V. Bertele²; M. Bobbio³, L. Bozzini⁴ ; V. Caimi⁵; A. Donzelli⁶; M. Font⁷; S. Giustini⁸ ; L. Mascitelli⁹ , L. Puccetti¹⁰; M.Tringali¹¹

1. MMG, Verona; 2. Istituto di Ricerca Farmacologica Mario Negri; 3. Direttore SC Cardiologia. Cuneo; 4. Farmacista, Verona; 5. Prof a contratto Medicina di famiglia. Univ Milano- Bicocca; 6. Direttore Servizi di Educazione all'Appropriatezza ed EBM-ASL di Milano; 7. Farmacista ULSS 20 Verona; 8. Medico di Medicina Generale ASL 3 Pistoia; 9. Comando Brigata Alpina "Julia", Servizio Medico; 10. Medico di Medicina Generale. Pisa; 11. Direzione Generale Sanità Regione Lombardia, ASL Pavia .

In data 27 novembre 2012 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale l'aggiornamento della Nota 13 sulla rimborsabilità delle statine [1]. Nel "Preambolo" alla Nota, gli estensori dichiarano che la modifica è stata giustificata dalle innovazioni introdotte dalla nuova linea guida ESC/EAS [2] , pubblicata posteriormente alla data di pubblicazione della precedente. Le criticità di questa nuova versione e le difficoltà di implementazione nella pratica che ne conseguono, rendono necessaria una modificazione dei criteri di rimborsabilità dei trattamenti ipolipemizzanti.

Di seguito, vengono riportate le principali criticità e le proposte per ciascuna di esse al fine di superarle. Nel documento allegato sono disponibili gli approfondimenti a supporto di ciascuna criticità.

1. Le linee guida di riferimento della nuova Nota sono documenti di qualità metodologica scarsa

Nella impostazione della nuova Nota 13, l'AIFA abbraccia esplicitamente la nuova linea guida ESC/EAS 2011 [2]. Tuttavia, la qualità metodologica di questa linea guida, sia nella versione attuale che in quella precedente, in termini di "Rigore della Elaborazione" è scarsa.

Motivazione della criticità Gli esperti del Progetto Nazionale per le Linee Guida (PNLG) assegnavano alla precedente versione ESC/EAS un punteggio AGREE pari a solo il 21% del punteggio massimo ottenibile nell'area "Rigore della Elaborazione" [3, 4, 5]. Il punteggio AGREE per la stessa area, attribuito di recente da due revisori alla nuova Linea Guida ESC/EAS 2011, scende addirittura al 13%. [§].

Proposta Impostare i criteri di rimborsabilità dei farmaci per il trattamento delle dislipidemie in base a linee guida di maggiore rigore metodologico e fondate su revisioni sistematiche di studi clinici validi, in grado di conferire legittimità alle raccomandazioni .

2. Il calcolo del rischio basale in prevenzione primaria non prevede l'utilizzo di carte del rischio per la popolazione italiana

La nuova versione AIFA della Nota 13 opera una classificazione del rischio in Prevenzione Primaria basata sul punteggio SCORE [6], proposto dalla linea guida ESC [2], invece del punteggio proposto dalle carte del rischio cardiovascolare tarate sulla popolazione italiana (progetto CUORE)[7].

Motivazioni della criticità Le proiezioni di rischio SCORE possono fornire per la popolazione italiana risultati meno attendibili di quelle CUORE, in quanto elaborate da popolazioni non italiane. SCORE, a differenza del punteggio CUORE, non fornisce il rischio assoluto di eventi cardiovascolari, ma quello di cardiovasculopatia fatale a dieci anni: ciò stravolgerà completamente le abitudini dei medici italiani, da decenni abituati a ragionare in termini di

rischio di eventi cardiovascolari e non in termini di mortalità cardiovascolare.

Proposta Un importante emendamento dell'attuale Nota 13 dovrebbe essere la reintroduzione dello strumento predittivo del rischio cardiovascolare messo a punto su dati epidemiologici nazionali (calcolo del Rischio Cuore), in quanto i risultati prodotti sono sicuramente più trasferibili alla popolazione italiana rispetto a quelli forniti da strumenti messi a punto su diversi paesi europei .

3A. I target di LDL-colesterolo consigliati non sono supportati da prove convincenti.

La nuova Nota 13 [1] raccomanda il rispetto di soglie di colesterolemia LDL (LDL-c) modellate sui livelli basali di rischio, sostenendo in pieno la teoria dei target introdotti nel 2004 dalla linea guida ATP III [8], vale a dire: 130 mg/dl per i soggetti a "rischio medio"; 100 mg/dl per i soggetti a "rischio alto", 70 mg/dl per i soggetti a rischio "molto alto" (ma solo nei soggetti in prevenzione primaria). La Nota introduce poi un'altra soglia, 115 mg/dl, specifica per i pazienti a rischio "moderato", una novità introdotta dalla Linea Guida ESC/EAS 2011 [2] . Con ciò la Nota 13 esclude dalla rimborsabilità il trattamento di soggetti caratterizzati da rischio "medio", per i quali viene comunque raccomandata la soglia di 130 mg/dl [1].

La nuova Nota ha esteso le indicazioni tanto da raggiungere i livelli prefissati di LDL-c a più di un terzo della popolazione stessa.

Motivazione della criticità La teoria dei "target" è basata sui dati di quattro ricerche [9-12] citate dalla linea guida ATP 2004 [8] e dalla linea guida AHA/ACC [13], ossia dai documenti che per primi hanno tracciato la posizione implicitamente poi accettata anche da ESC 2012 [2]. Questi studi, soddisfacendo l'ipotesi di superiorità su cui erano stati basati, hanno dimostrato che quelle statine, somministrate a quelle categorie di pazienti, a quelle dosi, e per trattamenti di quella durata, riducevano il rischio di endpoint cardiovascolari non fatali (la mortalità o non è stata testata o i risultati non sono risultati significativi). Il fatto che l' LDL-c in questi studi abbia raggiunto nel braccio di intervento i livelli illustrati (complessivamente

sotto 80 mg/dl) non autorizza ad interpretare il raggiungimento di quei livelli come obiettivo terapeutico, in quanto questi trial non avevano randomizzato “soglie”, ma statine versus comparator. Pertanto ogni illazione sull’ esistenza di un rapporto causa-effetto tra livello di colesterolemia raggiunto ed efficacia ottenuta rappresenta, in modo scorretto, una semplice interpretazione osservazionale di dati forniti dalla ricerca sperimentale [14-17].

La definizione nella Gazzetta Ufficiale di ‘soglie’ da rispettare può essere non solo poco rispondente alla realtà clinica e invasiva del giudizio clinico (che deve basarsi su riscontri oggettivi) ma anche pericolosa e fuorviante sotto l’aspetto medico legale.

Proposta Abolizione della definizione di “soglie” di LDL-c.

3 B. La relazione log-lineare tra LDL-c ed eventi e’ ancora incerta.

La linea guida ESC [2] cita ripetutamente la metanalisi CTT 2010 [18] a sostegno dell’esistenza di un rapporto log-lineare tra colesterolemia ed eventi. Tuttavia, la solidità di questo assunto non è unanimemente accettata.

Motivazione della criticità Una recente metanalisi di dati individuali ha, per esempio, dimostrato che l’azione delle statine viene spiegata solo per il 50% dall’abbattimento della LDL-c [19], rendendo implicitamente più debole la solidità dell’assunto stesso. Le tre metanalisi di dati individuali prodotte in tempi successivi dai CTT Collaborators (rispettivamente nel 2005 [20], 2010 [18] e 2012 [21]) sarebbero state caratterizzate da un enorme potenziale informativo; tuttavia, i metodi di analisi dei CTT Collaborators presentano molti e importanti limiti [22-26]. Oltre alla CTT 2012, altre metanalisi hanno esplicitamente esplorato l’esistenza di un eventuale rapporto matematico-statistico tra abbassamento del LDL-c e rischio di eventi, ma con risultati molto contraddittori [27-33]. Pertanto, allo stato delle attuali conoscenze, sembra per lo meno opinabile fare riferimento ai risultati dei metanalisti CTT [18, 20,21] per supportare la necessità di abbassare il colesterolo al di sotto di determinati target, teoria non adeguatamente supportata da prove sperimentali [14-17].

Proposta: Abolizione della definizione di “soglie” di LDL-c. La terapia con statine andrebbe riservata ai pazienti caratterizzati da profilo di rischio elevato o molto elevato, quali ad esempio quelli in prevenzione secondaria o i soggetti ancora esenti da eventi cardiovascolari ma caratterizzati da un rischio assoluto di eventi superiore al 20% in dieci anni, e ciò in quanto la letteratura a sostegno dell’efficacia delle statine ha infatti fornito risultati solidi solo per questa tipologia di pazienti.

4A. La nuova nota AIFA ha attribuito eccessiva importanza a statine di efficacia non sufficientemente documentata.

La Nota AIFA limita la rimborsabilità delle statine ad alcuni trattamenti, distinguendoli in “trattamenti di primo livello” (simvastatina, pravastatina, atorvastatina) e in “trattamenti di secondo livello” (rosuvastatina, ezetimibe-

simvastatina). Con ciò l’AIFA, di fatto, ha escluso dalla rimborsabilità fluvastatina, molecola di provata efficacia su end-point clinici CCV [34-37], ma caratterizzata da un rapporto costo-efficacia meno favorevole di altre statine generiche, mentre ha autorizzato rosuvastatina e l’associazione ezetimibe-simvastatina, la cui efficacia è stata dimostrata su end-point maggiori in circostanze molto difficili da generalizzare [38-43].

Motivazione della criticità La rosuvastatina, per esempio, ha ridotto il rischio di end-point fatali e non fatali in una casistica abbondantemente rappresentata da maschi (62%) di età medio-avanzata (mediana 66 anni, solo il 10% con età inferiore a 60 anni) , in sovrappeso (solo il 10% aveva un BMI inferiore a 25) , con elevati livelli di PCR (100%) , caratterizzati da una morbilità cardiovascolare a 10 anni pari al 14,8% [38] (appartenenti quindi ad un livello medio di rischio [6]). Gli unici altri studi in cui la rosuvastatina è stata sperimentata su end-point clinici diversi da end-point surrogati (studio AURORA [39] su pazienti in emodialisi e studio CORONA [40] e GISSI-HF [44] su pazienti anziani affetti da scompenso cardiaco) non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di eventi evitati o di mortalità. I dati sull’ efficacia dell’ezetimibe [41-43; 45] sono ancora più incerti.

Proposta Il ruolo di ‘farmaco di prima scelta’ va riservato a statine di provata efficacia su end-point maggiori (riduzione di eventi cardiovascolari) caratterizzate da un accettabile rapporto costo-efficacia, come simvastatina- atorvastatina- e pravastatina

4B. L’associazione ezetimibe-simvastatina è stata imposta come prima scelta nei pazienti con insufficienza renale

Questa nuova disposizione AIFA è stata certamente motivata dai risultati dello studio SHARP già citati [43] In base a tali risultati, non sembra tuttavia giustificata la raccomandazione AIFA di proporre ezetimibe-simvastatina come prima scelta nella terapia delle dislipidemie associate a insufficienza renale. Infatti l’AIFA, con questa posizione, ha dimostrato di valorizzare in pieno solo l’end-point surrogato “abbassamento della colesterolemia”.

Motivazione della criticità L’associazione ezetimibe-simvastatina, nonostante l’alto profilo di rischio basale di morte e di eventi cardiovascolari dello studio SHARP (24,3% e rispettivamente 13,4% in 5 anni) , non ha prodotto alcun risultato sulla mortalità generale e coronarica, e neppure sull’ incidenza di eventi coronarici non fatali [43] Lo studio SHARP, tra l’altro, per l’associazione ezetimibe-simvastatina non ha dimostrato nei pazienti nefropatici arruolati nella ricerca alcun beneficio sulla progressione del danno renale [46]

Vale la pena ricordare che, nel già citato studio SEAS [42], l’associazione simvastatina+ezetimibe, rispetto al comparator, era stata invece correlata ad un incremento dell’ incidenza di cancro (10,7% vs 7% p=0,01) e della mortalità specifica per cancro (3,9% vs 2,15% p=0,05). Tutte queste osservazioni rendono necessario un approfondimento sul rapporto beneficio-rischio di questo farmaco.

Alcuni esperti, proprio per l'incertezza sulla reale efficacia di ezetimibe, hanno di recente sconsigliato, in assenza di ulteriori documentazioni, il suo utilizzo routinario nella pratica clinica [47]. Sarebbe pertanto opportuno testare ulteriormente gli aspetti di safety del farmaco in studi osservazionali post marketing [48].

Proposta Non limitare la prima linea di trattamento alla associazione simvastatina+ezetimibe per i pazienti con IRC e dislipidemia, né richiedere di routine un trattamento con statine in soggetti con insufficienza renale non dislipidemi- ci, in particolare qualora coesistano condizioni croniche quali scompenso cardiaco, diabete, demenza o età molto avanzata [46].

Bibliografia

1. NOTA AIFA 13 - Gazzetta Ufficiale n. 277 Serie generale del 27.11.2012.
2. ESC/EAS 2011 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32:1769-818.
3. SLNG – ISS Ipercolesterolemia: Punteggi AGREE delle Linee Guida selezionate. www.snlg-iss.it/cms/files/Tabella%20AGREE_Ipercolesterolemia.pdf
4. Battaglia A. La Nota 13 è evidence-based? criticità della nuova Nota AIFA. *Dialogo sui farmaci* 2011; . n.4: 158-61.
5. Garattini S . Cos'è successo con la nota 13? Editoriale *Dialogo sui farmaci* 2011; n.4:143
6. Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project *European Heart Journal* 2003; 24: 987–1003.
7. Il Progetto Cuore. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp.
8. ATP III. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report) www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.
9. HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death early safety and efficacy experience. *European Heart Journal.* 1999;20:725-41.
10. TNT. LaRosa J C et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
11. PROVE.IT. Cannon C. P. et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
12. IDEAL. Pedersen TR, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
13. AHA/ACC 2006 Smith CS et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation* 2006;113:2363-72.
14. Hayward RA et al. Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem. *Ann Intern Med.* 2006;145:520-30.
15. Hayward RA et al. Optimizing Statin Treatment for Primary Prevention of Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med.* 2010; 152:69-77.
16. Krumholz MH and Hayward RA. Shifting views on lipid lowering therapy. *BMJ* 2010; 341:332.
17. Hayward RA and Krumholz MH. Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets : An Open Letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circulation* 2012 <http://circoutcomes.ahajournals.org/content/5/1/2.full>.
18. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
19. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA* 2012; 307: 1302–09.
20. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90.
22. Battaglia A, Font M. Statins for people at low risk of cardiovascular disease – Correspondence. *Lancet* 2012; 380: 1815.
23. Battaglia A. I limiti metodologici della metanalisi CTT. *Dialogo sui Farmaci* 2012; n.4: 170-2.
24. Donzelli A. Statine inefficaci sulla mortalità totale in pazienti a rischio basso o medio *Dialogo sui farmaci* 2012; n.4: 173-4.
25. Donzelli A. Statins for people at low risk of cardiovascular disease – Correspondence. *Lancet* 2012; 380: 1815.
26. Mascitelli L, Goldstein MR. Statins for people at low risk of cardiovascular disease – Correspondence. *Lancet* 2012; 380: 1816.
27. Ray K K. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants. *Arch Intern Med.* 2010;170:1024-31.
28. Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, Gotto AM Jr, Pasternak RC. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy.

Am J Cardiol. 2010;105:1289-96.

- 29.** Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1769-81.
- 30.** O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med.* 2008; 121:24-33.
- 31.** Razzolini R, Tarantini G, Ossena G, Favaretto E, Bilato C, Manzato E, Dalla-Volta S, Iliceto S. Non-cardiovascular mortality, low-density lipoprotein cholesterol and statins: a meta-regression analysis. *Cardiology.* 2008; 109:110-6.
- 32.** Gould AL, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther.* 2007; 29:778-94.
- 33.** Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95:393-404.
- 34.** AFCAPS/TEXCAP. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998; 279:1615-22.
- 35.** LIPS. Serruys, P. W. J. C. et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287 3215-22.
- 36.** LISA. Riegger, G. et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999; 144 263-70.
- 37.** ALERT. Holdaas, H et al Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicenter, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
- 38.** 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.
- 39.** AURORA. Fellstrom BC, et al, for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009; 360:1395-407.
- 40.** CORONA. Kjekshus J, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
- 41.** ARBITER 6-HALTS. Taylor AJ et al Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009 361:2113-22.
- 42.** SEAS. Holme I et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. *Am J Cardiol.* 2010;105:1802-8.
- 43.** SHARP. Baigent C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377:2181-92.
- 44.** GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF Trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1231-9.
- 45.** Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Role of ezetimibe in the prevention of cardiovascular disease: absence of evidence. *Arch Med Res* 2010; 41:649-50.
- 46.** Mascitelli L, Goldstein MR Benefits of lowering cholesterol in chronic kidney disease. Correspondence. *Lancet* 2011 378 :1376.
- 47.** Doggrel SA. The ezetimibe controversy – can this be resolved by comparing the clinical trials with simvastatin and ezetimibe alone and together?. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1469-80.
- 48.** Battaglia A, Giustini SE, Merlino G. Alcune osservazioni sullo studio SHARP. *Dialogo sui farmaci* 2012; n.4: 175-8.
- 49.** Newson RS et al. Association Between Serum Cholesterol and Noncardiovascular Mortality in Older Age *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1779-85.

§. Alessandro Battaglia e Saffi Ettore Giustini, materiale non pubblicato)