

# Prevenzione delle malattie cardiovascolari: il ruolo dell'organo regolatore

Antonio Addis

*Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici, Ministero della Salute, Roma*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 8): 73S-77S)

© 2004 CEPI Srl

*Per la corrispondenza:*

Dr. Antonio Addis

*Direzione Generale  
dei Farmaci  
e dei Dispositivi Medici  
Ministero della Salute  
Viale della Civiltà  
Romana, 7  
00144 Roma*

Il ruolo specifico della Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute è quello di trovare strumenti e percorsi assistenziali adatti affinché venga realizzato un accesso corretto e un appropriato utilizzo dei farmaci da utilizzare, nel caso specifico, in prevenzione cardiovascolare. Per comprendere a pieno questo compito, che sarà svolto nel prossimo futuro dall'Agenzia Italiana del Farmaco, è necessario descrivere brevemente qual è il contesto attuale, quali gli elementi che determinano la nuova struttura regolatoria sui farmaci nonché gli indicatori di appropriatezza utilizzabili. Qualsiasi intervento preventivo, infatti, sia esso avviato dal territorio, dall'area specialistica, o dall'organo regolatorio, deve essere valutato nella reale pratica clinica in modo da divenire strumento di governo "vero", cioè strumento che dal punto di vista regolatorio sia utilizzato nella maniera migliore.

Il Servizio Sanitario Nazionale è il più grande acquirente di farmaci nell'area cardiovascolare; pertanto, è utile che lo stesso Servizio Sanitario Nazionale abbia strumenti di valutazione per assicurarsi che ciò che acquista e mette a disposizione sia effettivamente utilizzato nella maniera migliore.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, utilizzando parametri già definiti a livello europeo, sarà il punto di mediazione tra quella che è l'attività regolatoria e quella che è la ricerca scientifica e la pratica clinica. Un esempio descritto successivamente, il progetto RIACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia), chiarirà meglio il ruolo che l'Agenzia vuole assumere come promotore di progetti capaci di promuovere l'uso più razionale delle misure di intervento nella prevenzione del rischio cardio-

vascolare. L'Agenzia Italiana del Farmaco, assolverà buona parte dei compiti della Direzione Generale del Farmaco del Ministero della Salute, di promozione della salute, unitarietà del sistema, definizione di livelli essenziali, accesso ai farmaci innovativi, impiego sicuro ed appropriato, investimenti in ricerca e servizi. Gli interventi previsti non saranno di razionamento degli strumenti, di filtro e di contenimento della spesa ma di promozione e di accesso razionale al farmaco. Fra gli obiettivi strategici, nell'ambito cardiovascolare, l'Agenzia realizzerà attività di farmacovigilanza attiva con la possibilità di promuovere ricerca e formazione. L'idea innovativa dell'Agenzia è quella di fare in modo che il Servizio Sanitario Nazionale, sfruttando la posizione dominante quale acquirente di alcune aree terapeutiche, possa anche essere utilizzato come fonte di produzione di dati originali; in questo modo l'organo regolatore non avrebbe più solo una funzione esclusiva di controllo e vigilanza attraverso un'attività di farmacovigilanza passiva, volta soprattutto alle emergenze, ma acquisterebbe una nuova dimensione come fonte di dati originali, che produce cultura, attraverso la promozione di progetti di farmacovigilanza attiva e "outcome research". Per costruire questa nuova dimensione però è indispensabile costruire dei flussi di dati, in modo da poter analizzare il quadro sulla situazione esistente per valutare se le risorse e l'accesso sono utilizzati nel migliore dei modi. A questo scopo sono molto utili le strutture che da alcuni anni danno la possibilità all'organo regolatorio di sapere quello che avviene nel territorio in termini di utilizzo di farmaci e ricerca, l'OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali) e l'Osservatorio

Sperimentazioni Cliniche. Attraverso l'attività dell'OsMed, ad esempio, è stato possibile osservare come il consumo di particolari categorie terapeutiche utili nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, quali ad esempio le statine, in Italia dal 2000 al 2003 sia più che raddoppiato (Fig. 1).

Per parlare di indicatore di appropriatezza non basta però conoscere il consumo del farmaco nel nostro paese, è importante anche confrontare la loro collocazione rispetto a quella delle altre nazioni (Tab. I); il "ranking" infatti è uno degli strumenti di farmacoepidemiologia più utilizzato in passato, ma ancora oggi un indicatore efficiente. Fra i primi dieci farmaci consumati in Italia, le statine occupano il secondo ed il terzo posto; è interessante valutare come si collocano rispetto ad altri paesi con altre dimensioni epidemiologiche e con altre culture (Tab. I).

Conoscere il consumo dei primi dieci farmaci e valutare come si collocano rispetto agli altri paesi però non fornisce ancora informazioni sufficienti, perché dà indicazioni solo riguardo alla spesa farmaceutica. La spesa farmaceutica è trainata da diversi fattori: la tabella II mostra il totale nazionale della spesa lorda nel 2003 e la variazione percentuale fra il 2002 e il 2003 di alcuni indicatori relativamente ai farmaci del sistema cardiovascolare. Per le statine, primo gruppo di farmaci, la variazione rilevata tra il 2002 e il 2003 indica un aumento di spesa del 18.4%, che può derivare da una maggiore

prescrizione con maggior consumo di farmaci allo stesso prezzo, da una stessa prescrizione, ma basata su farmaci più costosi, oppure ad una maggiore prescrizione di statine meno costose. Nel caso specifico di questa categoria appare chiaro come l'effetto trascinante la variazione della spesa negli ultimi 2 anni sia stato l'effetto quantità; ossia a fronte di una riduzione dei prezzi legata ai recenti provvedimenti normativi e ad una riduzione dell'utilizzo delle statine con prezzo più elevato si sia registrato un significativo aumento delle dosi prescritte.

Tornando ad inquadrare il contesto italiano rispetto a quello degli altri paesi: la figura 2 mostra lo scostamento percentuale della spesa per statine di ciascun paese rispetto alla media dei paesi considerati, relativamente agli anni 2002 e 2003: in generale notiamo come i paesi mediterranei negli ultimi 2 anni si sono avvicinati ad una media più europea.

Dati prodotti dall'Istituto Superiore di Sanità (Fig. 3) mostrano un continuo trend in crescita nel consumo di statine, con l'eccezione di un breve calo evidente alla fine dell'estate 2001 causato dall'effetto cerivastatina. La crescita esponenziale dell'utilizzo di questi farmaci da una parte, e la gestione di importanti fenomeni di "safety" dall'altra, confermano come l'organo regolatorio debba fare in modo che queste terapie vengano verificate in termini di appropriatezza e cioè che

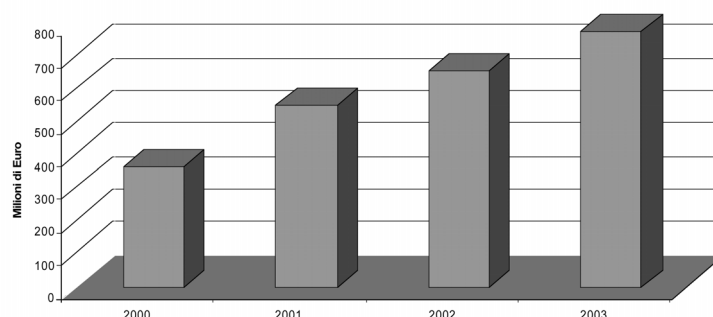


Figura 1. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali: andamento 2000-2003 della spesa lorda (milioni di €) per le statine.

Tabella I. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed). I primi dieci farmaci per spesa.

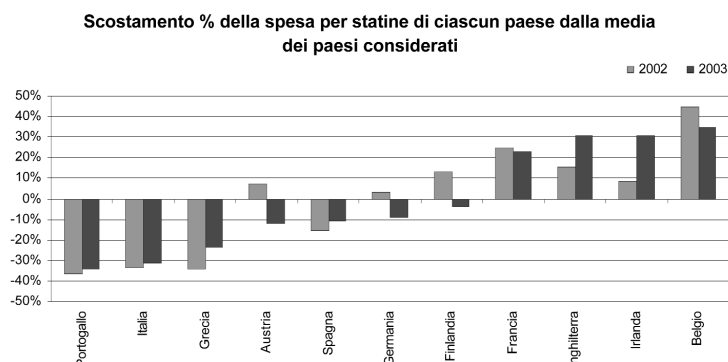
|                                  | Italia | Austria | Belgio | Finlandia | Francia | Germania | Grecia | Inghilterra | Irlanda | Portogallo | Spagna |
|----------------------------------|--------|---------|--------|-----------|---------|----------|--------|-------------|---------|------------|--------|
| Omeprazolo                       | 1      | 16      | 2      | 32        | 1       | 2        | 1      | 5           | 3       | 1          | 2      |
| Simvastatina                     | 2      | 5       | 6      | 2         | 6       | 4        | 9      | 1           | 32      | 2          | 4      |
| Atorvastatina                    | 3      | 2       | 1      | 1         | 3       | 1        | 2      | 2           | 2       | 9          | 1      |
| Amlodipina                       | 4      | 6       | 5      | 8         | 11      | 11       | 7      | 4           | 8       | 8          | 9      |
| Amoxicillina + acido clavulanico | 5      | 48      | 14     | 141       | 28      | 168      | 19     | 81          | 12      | 4          | 17     |
| Salmeterolo + fluticasone        | 6      | 13      | 3      | 3         | 5       | 10       | 8      | 7           | 5       | 47         | 3      |
| Enalapril                        | 7      | 38      | 176    | 45        | 143     | 12       | 88     | 50          | 112     | 33         | 21     |
| Esomeprazolo                     | 8      | 27      | 26     | 10        | 13      | 16       | 83     | 48          | 7       | 72         | 228    |
| Nitroglicerina                   | 9      | 141     | 66     | 198       | 46      | 272      | 67     | 104         | 110     | 74         | 22     |
| Doxazosin                        | 10     | 39      | NC     | NC        | 216     | 80       | 568    | 12          | 20      | NC         | 29     |

NC = non calcolato. Dati OsMed, 2004.

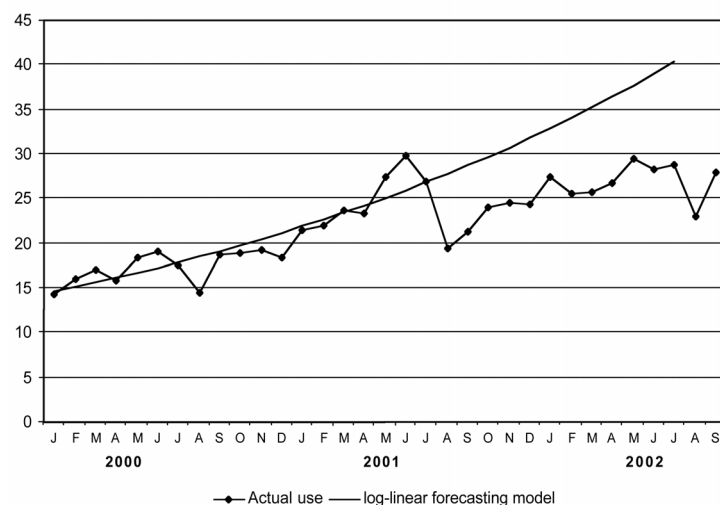
**Tabella II.** Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. Spesa lorda 2003, differenza in percentuale 2003-2002.

| I livello ATC  | Spesa lorda 2003<br>(milioni) | Δ % 2003-2002 |       |        |      | Δ % costo medio<br>DDD |
|--|-------------------------------|---------------|-------|--------|------|------------------------|
|  |                               | Spesa         | DDD   | Prezzi | Mix  |                        |
| Totale nazionale   | 12 354                        | -2.3          | 0.8   | -5.9   | 3.1  | -3.0                   |
| Sistema cardiovascolare                                  | 4195                          | 2.8           | 6.7   | -7.3   | 3.9  | -3.7                   |
| Statine  | 774                           | 18.4          | 27.6  | -4.4   | -3.0 | -7.3                   |
| ACE-inibitori  | 626                           | -6.2          | 5.0   | -9.9   | -0.8 | -10.6                  |
| Calcioantagonisti (diidropiridinici)                     | 547                           | -12.1         | 1.1   | -12.9  | -0.1 | -13.0                  |
| ACE-inibitori e diuretici (associati)                    | 451                           | -1.5          | 4.4   | -6.1   | 0.4  | -5.7                   |
| Antagonisti dell'angiotensina II                         | 377                           | 9.7           | 16.1  | -4.3   | -1.3 | -5.5                   |
| Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici (associati) | 322                           | 19.0          | 25.0  | -5.0   | 0.2  | -4.8                   |
| Betabloccanti  | 223                           | 4.8           | 7.7   | -6.6   | 4.1  | -2.8                   |
| Nitrat   | 213                           | -10.4         | -2.0  | -7.7   | -1.0 | -8.6                   |
| Alfabloccanti periferici                                 | 165                           | 0.1           | 5.3   | -4.3   | -0.6 | -4.9                   |
| Omega-3  | 140                           | 129.1         | 131.8 | -1.1   | -    | -1.1                   |
| Calcioantagonisti (non diidropiridinici)                 | 77                            | -15.5         | -4.0  | -11.3  | -0.8 | -12.0                  |
| Antiarritmici  | 64                            | -5.3          | 4.2   | -7.7   | -1.5 | -9.1                   |
| Diuretici ansa   | 61                            | 1.6           | 0.3   | -4.6   | 6.1  | 1.3                    |
| Tiazidici e simili (incluse associazioni)                | 30                            | -15.3         | -3.4  | -12.3  | -0.1 | -12.3                  |
| Betabloccanti e diuretici (associati)                    | 25                            | -7.7          | 0.4   | -6.0   | -2.3 | -8.1                   |
| Diuretici risparmiatori di K <sup>+</sup>                | 24                            | -5.3          | 4.1   | -9.0   | -    | -9.0                   |
| Glicosidi digitalici                                     | 21                            | -1.8          | -8.8  | 7.5    | 0.2  | 7.7                    |
| Fibrati  | 16                            | -9.4          | -0.3  | -7.3   | -2.0 | -9.1                   |
| Altri  | 38                            | NC            | NC    | NC     | NC   | NC                     |

ATC = anatomico terapeutico chimico; DDD = dosi definite die; NC = non calcolato.



**Figura 2.** Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. Confronti internazionali. Scostamento in percentuale della spesa per statine di ciascun paese dalla media dei paesi considerati.



**Figura 3.** Uso delle statine: trend e previsioni.

vengano somministrate a chi effettivamente ne ha necessità. La distribuzione regionale tra un anno e l'altro fa vedere anche che l'utilizzo delle statine varia tra Nord, Centro e Sud (Fig. 4).

Volendo fare delle considerazioni di appropriatezza dell'utilizzo delle statine è necessario anche valutare la continuità del trattamento; questa è stata una delle prime considerazioni che sono state fatte dalla Commissione Unica del Farmaco per la rielaborazione della nota 13: in modo che le statine e gli altri farmaci, utili alla prevenzione del rischio cardiovascolare, fossero somministrati a chi è realmente a rischio in termini di considerazione globale dei diversi fattori e di modalità e tempi di somministrazione. Attraverso un'elaborazione effettuata con i dati provenienti dalle prescrizioni della Regione Umbria, è stato possibile verificare come, dopo i primi 2 mesi di somministrazione del farmaco si assiste ad un tracollo delle prescrizioni; un andamento che evidenzia che una gran parte degli utilizzatori di statine sono in realtà da considerarsi degli "assaggiatori" di

questa terapia, senza assicurare un'aderenza continua a questo trattamento (Fig. 5).

Questa serie di considerazioni, volume di spesa, consumo delle statine, appropriatezza dell'utilizzo, hanno portato alla definizione della nuova nota 13, che sostanzialmente identifica tre aree: pazienti con coronaropatia documentata, pregresso ictus, infarto, arteriopatia obliterante degli arti inferiori, diabete; dislipidemie familiari; soggetti a rischio elevato,  $\geq 20\%$  in 10 anni dal primo evento cardiovascolare maggiore identificati attraverso le carte del rischio dell'Istituto Superiore di Sanità.

Utilizzando i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare è stata elaborata una stima per valutare la numerosità della popolazione potenzialmente eleggibile di trattamento nella fascia di età 40-69 anni. Estrapolando i dati dalla popolazione italiana, su circa 10 500 000 persone di quella fascia di età, utilizzando le carte dell'Istituto Superiore di Sanità, quasi 1 milione sarebbero a rischio  $\geq 20\%$  e di queste eleggibili di trat-

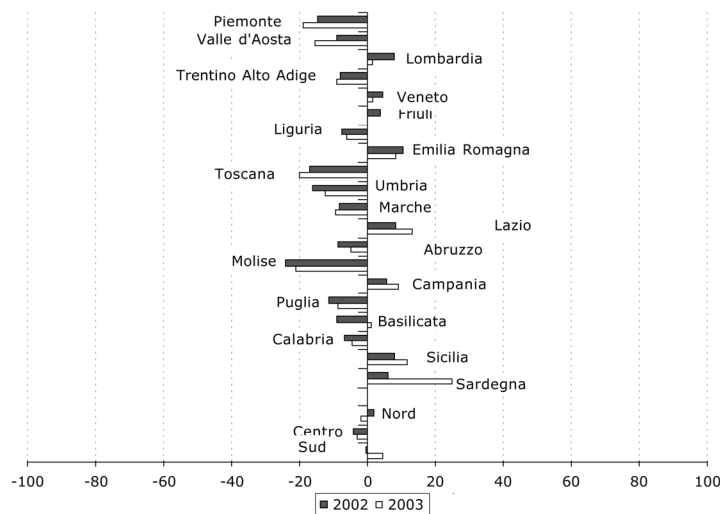


Figura 4. Statine: scostamento dalla media nazionale della spesa lorda pro-capite pesata regionale del Sistema Sanitario Nazionale.

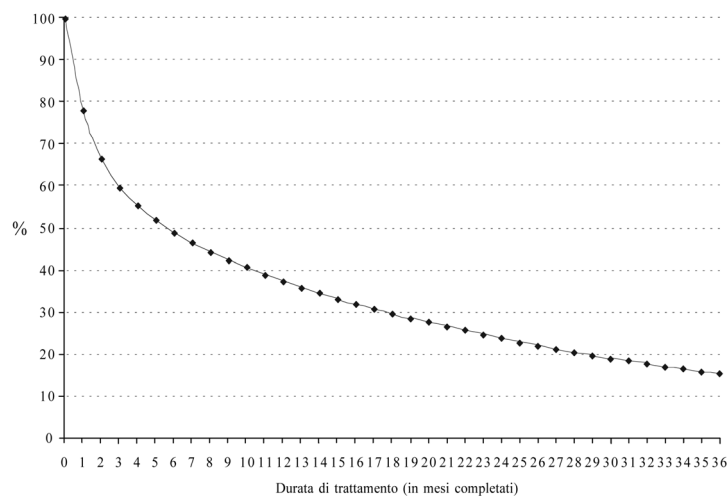


Figura 5. Probabilità cumulata di continuazione del trattamento con statine (dati della Regione Umbria 1997-2000).

tamento con statine sarebbero circa 800 000. Questo valore non si discosta molto dalle stime degli utilizzatori attuali di statine in Italia elaborate con i dati della Regione Umbria, che riportano una numerosità di circa 800 000 persone<sup>1</sup>.

Un'ulteriore elaborazione dei dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare sull'appropriatezza dell'utilizzo dei farmaci in prevenzione secondaria ha evidenziato che fra coloro che avevano avuto un precedente infarto del miocardio solo una piccola proporzione era in trattamento adeguato con statine (24% degli uomini e 19% delle donne), così come non appropriato risultava il trattamento nelle dislipidemie familiari (< 10%); secondo la stessa elaborazione delle persone identificate a rischio secondo le carte dell'Istituto Superiore di Sanità, solo una proporzione del 50% risultava in trattamento con statine, indicando una bassa appropriatezza sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria<sup>2</sup>.

In sintesi, quello che potrà accadere a seguito del nuovo intervento regolatore e l'utilizzo delle nuove carte del rischio non sarà una restrizione all'utilizzo, bensì uno spostamento tra l'attuale utilizzo delle statine, che come abbiamo visto non sempre avviene in maniera appropriata, ad un utilizzo atteso più coerente con le linee guida e con le nuove carte del rischio.

Purtroppo tutte le analisi qui descritte sull'appropriatezza sono state realizzate in maniera retrospettiva. Le carte per la valutazione del rischio sono strumenti costruiti sulla realtà italiana che andranno aggiornate periodicamente con coorti arruolate di recente e nuovi fattori di rischio e valutate nella popolazione generale. Per questo l'Agenzia o la Direzione Generale del Farmaco ha posto come priorità di salute pubblica 2004 di sviluppare un progetto di valutazione del rischio cardiovascolare assoluto – il progetto RIACE – che coinvolge molti attori, la stessa Agenzia, l'Istituto Superiore

di Sanità, le Regioni, i medici di medicina generale, gli specialisti, le società scientifiche. Sono già stati definiti alcuni moduli di intervento: il primo di epidemiologia descrittiva, che si avvarrà di banche dati e software applicativi per saggiare in popolazioni attualmente già arruolate quali sono le strategie, i carichi assistenziali ottimali per l'utilizzazione delle carte del rischio. Tale modulo comprende anche la formazione. Il secondo modulo di epidemiologia valutativa per stimare nel tempo come queste carte del rischio verranno applicate, se effettivamente ci sarà lo spostamento verso una terapia più appropriata. Il terzo modulo di epidemiologia degli esiti che avrà anche il compito di produrre dati originali con quote di pazienti seguiti e valutati rispetto al basso e all'alto rischio.

In conclusione, ritornando al contesto iniziale, il programma dell'Agenzia Italiana del Farmaco nel campo della prevenzione cardiovascolare, identificata come area strategica, si pone ancora una volta non solo come organo regolatorio che dà un contributo in termini di regole, realizzate esclusivamente sulla base di una logica di controllo, vigilanza e monitoraggio, ma anche come produttore di dati originali, tali per cui la registrazione, il prezzo dei farmaci e la rimborsabilità rispondano a dei veri criteri di appropriatezza, verificate costantemente nel tempo.

## Bibliografia

1. Palmieri L, Trojani M, Traversa G, et al. Identificazione degli individui ad elevato rischio cardiovascolare. Insetto BEN. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2004; 17: i.
2. Palmieri L, Trojani M, Vanuzzo D, Panico S, Giampaoli S. Appropriatezza di uso delle statine nelle persone a elevato rischio cardiovascolare. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2004; 17: iii.