

## PARTE SECONDA

*Deliberazioni del Consiglio e della Giunta*

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 22 luglio 2008, n. 1384

**Interventi in materia farmaceutica in attuazione dell'art. 3, c. 26 della legge regionale 31.12.2007, n. 40.**

L'Assessore alle Politiche della Salute, Dott. Alberto Tedesco, sulla base dell'istruttoria predisposta dal Dirigente del settore A.T.P., di concerto con l'A.Re.S. e la Commissione della appropriatezza prescrittiva, confermata dal Dirigente del medesimo e dal Direttore Generale dell'Agenzia Sanitaria Regionale, riferisce quanto segue:

La legge 405/01 di conversione del DL 347/01, all'articolo 5, ha fissato il limite da porre a carico del SSN pari al 13% della spesa sanitaria per quanto riguarda la spesa farmaceutica territoriale, limite mai rispettato nella Regione Puglia.

L'art. 48 c. 1 della legge 326/03 ha disposto che: "a decorrere dall'anno 2004, fermo restando quanto già previsto dall'articolo 5, comma 1, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, in materia di assistenza farmaceutica territoriale, l'onere a carico del SSN per l'assistenza farmaceutica complessiva, compresa quella relativa al trattamento dei pazienti in regime di ricovero ospedaliero, e' fissata, in sede di prima applicazione, al 16 per cento come valore di riferimento, a livello nazionale ed in ogni singola regione".

Il mancato rispetto del suddetto limite del 13 e 16% condiziona l'accesso alla quota accantonata per gli anni 2005/2007 di cui ai commi 180/181 dell'art. 1 della legge 311/04, fatto salvo quanto previsto nelle successive leggi finanziarie del 2007 e del 2008.

La Regione Puglia presenta ormai da anni evidenza di consumi farmaceutici notevolmente superiori alla media nazionale. Tale evidenza ha indotto la regione ad adottare provvedimenti di razionalizzazione della spesa, peraltro imposti dalle disposizioni normative nazionali.

Di recente sono state assunte determinazioni e indirizzi con la legge regionale n. 39/06, art. 12.

Dette disposizioni, mentre hanno prodotto effetti per quanto riguarda la categoria farmaceutica degli inibitori di pompa, Classe A02BC, per la quale si è verificata una riduzione del costo pro-capite pari al 48% a fronte di una riduzione su base nazionale del 24%, non hanno prodotto effetti degni di rilievo rispetto ai consumi e costi di altre classi farmaceutiche.

Conseguentemente, pur presentandosi una situazione complessiva in netto miglioramento, anche nel 2007 il costo per consumi farmaceutici in ambito territoriale si è attestato al di sopra del limite del 13% del fabbisogno complessivo di risorse del SSR previsto per lo stesso anno. Tale situazione si è aggravata nei primi mesi del 2008 nei quali si è di nuovo verificato un incremento della spesa.

Con la legge regionale n. 40/07, art. 3, c. 26, il legislatore regionale, nel chiarire la portata dell'art. 12 della l.r. 39/06 per quanto riguarda gli inibitori di pompa classe A02BC, ha delegato la Giunta Regionale ad emanare ulteriori analoghi provvedimenti per altre categorie farmaceutiche.

A tal fine è stata presa in considerazione la categoria degli:

- Inibitori della HMG CoA Reduttasi (cat C10AA).

Per detta categoria farmaceutica è stato rilevato quanto segue:

a	Classe C10AA	Inibitori della HMG	CoA Reduttasi	Anno 2007
	costo per 1000 abitanti anno 2007	variazioni rispetto al 2006	DDD per 1.000 abitanti	variazioni rispetto al 2006
Italia	15.955	- 11,1%	60,35	+ 8,2
Puglia	16.225	- 7,6%	61,17	+ 10,9
ASL TA	17.095	- 7,9	64,41	+ 10,1
ex ASL BA/4	17.828	- 11,7	69,02	+ 7,8
ex ASL LE/2	18.739	- 9,7	68,94	+ 6,4
ex ASL FG/3	19.783	- 1,7	72,85	+ 15,3

Come appare evidente quattro ASL presentano dati di consumo nettamente superiori alla media pugliese (che contribuiscono ad elevare) e nazionale. Inoltre, all'interno della categoria ATC C10AA, si rileva una notevole differenza di prezzo per unità posologica tra molecole coperte da brevetto e molecole equivalenti, mentre il ricorso a queste ultime si presenta piuttosto ridotto rispetto a quanto consentirebbero le evidenze scientifiche. Inoltre nella regione Puglia la percentuale di prescrizioni di farmaci equivalenti è inferiore alla media nazionale.

Tanto rilevato, appare evidente come sia necessario intervenire con nuovi provvedimenti evidenziando ancora quanto segue:

Al fine di valutare i possibili interventi di carattere farmaco-economico, fermo restando il rispetto dei principi di appropriatezza e garanzia della tutela della salute occorre premettere 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 (in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore - rischio a 10 anni 20 % in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità-) e secondaria (in soggetti 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.

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.

Secondo la nota 13 i pazienti che hanno diritto alle statine in regime di rimborsabilità sono per la maggior parte ad alto rischio o a rischio molto elevato; per tali soggetti pertanto i target di C-LDL indicati dalle linee guida stilate dalla più

importanti società scientifiche internazionali, sono rispettivamente < 100 mg/dL e < 70 mg/dL.

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, riportate a titolo semplificato, evidenziano secondo diversi studi l'effetto delle singole statine, ai vari dosaggi, in termini di riduzione percentuale del colesterolo LDL.

**Tab. 1 Riduzione percentuale di colesterolo LDL con le diverse statine**

Dosaggio	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Rosuvastatina	- 30 %	- 43 %	- 48 %	- 53 %	- 58 %
Atorvastatina	- 31 %	- 37 %	- 43 %	- 49 %	- 55 %
Simvastatina	- 23 %	- 27 %	- 32 %	- 37 %	- 42 %
Lovastatina	-	- 21 %	- 29 %	- 37 %	- 45 %
Pravastatina	- 15%	- 20 %	- 24 %	- 29 %	- 33 %
Fluvastatina	- 10 %	- 15 %	- 21 %	- 27 %	- 33 %

(da *BMJ* 2003; 326: 1423 – 1426)

**Tab. 2 Riduzione percentuale del colesterolo LDL con i diversi dosaggi di statine**

Equipotenza	% rid. Col.tot.	Tipo e dose di statina (mg/giorno)					
		Pravastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
1	6-15	5	10	-	-	-	-
2	15-17	10	20	-	5	2,5	-
3	22	20	40	20	10	5	-
4	27	40	80	40	20	10	5
5	32	80	160	80	40	20	10
6	37	160	-	-	80	40	20
7	42	-	-	-	-	80	40

**Tab. 3 (The Med. Letter 1196; 2005)**

	Dose Iniziale	Riduzione colesterolo	Dose massima	Riduzione colesterolo
Atorvastatina	10 mg/die	35-40 %	80 mg/die	50-60 %
Fluvastatina	20 mg/die	20-25 %	80 mg/die	30-35 %
Pravastatina	40 mg/die	30-35 %	80 mg/die	35-40 %
Rosuvastatina	10 mg/die	40-50 %	40 mg/die	50-60 %
Lovastatina	20 mg/die	25-30 %	80 mg/die	35-40 %
Simvastatina	20 mg/die	35 -40%	80 mg/die	45-50 %

In base alla loro differente efficacia le statine possono essere suddivise in due categorie: quelle che determinano una riduzione del C-LDL fino al 40% (Simvastatina 20-40 mg, Pravastatina 20-40 mg, Lovastatina 20 mg, Fluvastatina 80 mg, Atorvastatina 10 mg, Rosuvastatina 5 mg) e quelle che determinano una riduzione del C-LDL > 40% (Rosuvastatina 10 mg, 20 e 40 mg, Atorvastatina 20 mg, 40 mg e 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 rappresenterebbe la scelta migliore nel rapporto costo- efficacia.

Di contro quando il C-LDL riscontrato è:

- > 160 mg/dl per i pazienti il cui target di C-LDL è < 100 mg/dl;
- > 110 mg/dl per i pazienti a rischio molto elevato, il cui target di C-LDL è < 70 mg/dl.

ed è quindi necessaria, per raggiungere il target, una riduzione > del 40%, è preferibile inizia-

re la terapia con una statina ad efficacia più elevata piuttosto che aumentare la dose di una statina meno efficace.

La riduzione di C-LDL ottenuta nei trials clinici (a dosi standard) si è attestata quasi sempre intorno al 30 – 40%). Pertanto, una riduzione del C-LDL del 40% rappresenta un obiettivo accettabile per tutti i pazienti e specialmente per coloro che, a causa dei livelli basali molto elevati e/o della scarsa tollerabilità verso dosi elevate o massimali di statina, non raggiungono goal lipidici più bassi. Le dosi equivalenti di statine sono quelle che determinano una riduzione paragonabile del C-LDL. In base alla correlazione fra la posologia in mg di statina e la percentuale di riduzione di C-LDL conseguibile è possibile passare dalla dose standard di 40 mg di simvastatina a quella corrispondente di altra statina, come da studio di seguito riportato.

<i>Dosi in mg di statina per raggiungere varie riduzioni del C-LDL rispetto al basale</i>					
<b>Riduzione percentuale del C-LDL</b>					
	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	-	-

*Mahley RW, Bersot TP in Goodman e Gilman, 2006*

E' necessario, inoltre considerare:

- che gli studi finora condotti hanno documentato un possibile vantaggio clinico delle statine ad elevato dosaggio anche nel breve-medio termine, in soggetti con sindrome coronarica acuta (SCA: infarto miocardico e angina instabile).
- che la potenza ipocolesterolemizzante di una statina cresce in maniera relativamente modesta per incrementi sostanziali della posologia;
- che gli effetti avversi da statine, sebbene minimi, sono in parte dose-dipendente ma anche e soprat-

tutto sono legati alle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche delle varie statine e alle diverse potenzialità di interazione con altri farmaci.

- che i soggetti con SCA sono spesso sottoposti a una politerapia, e che alcune associazioni farmacologiche, così come l'età avanzata, possono favorire la comparsa di effetti avversi da statine.

Pertanto, 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 inappropriata nell'uso di questi farmaci, riassuntivamente:

- il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia deve sempre essere preceduto e accompagnato dalla modifica di stili di vita e/o abitudini alimentari non corretti;
- la prescrizione dei farmaci ipocolesterolemizzanti deve essere basata su una valutazione attenta e personalizzata del rischio cardiovascolare globale;
- la scelta del farmaco ipocolesterolemizzante e del dosaggio deve avvenire sulla base dell'inquadramento clinico, delle evidenze scientifiche e dell'obiettivo in termini di riduzione del colesterolo totale e LDL;
- nella scelta della terapia devono essere tenuti presenti, ferme restando le indicazioni cliniche, gli aspetti di farmacoeconomia;
- i farmaci di più recente introduzione in commercio vanno riservati ai soggetti nei quali non sia possibile ottenere un'adeguata correzione dei valori di colesterolo con dosi ottimali di statine con efficacia clinica maggiormente provata;
- la prescrizione dei farmaci a carico del SSN, deve essere sottoposta a periodico monitoraggio per la verifica e la valutazione dell'epidemiologia locale.

Conseguentemente si propone di disporre che, qualora l'obiettivo del trattamento farmacologico sia la riduzione di LDL in misura non superiore al 37% ( con una riduzione cautelativa rispetto al 40% , percentuale rilevata in alcuni studi), devono essere prescritti farmaci inibitori della HMG CoA Reduttasi (cat. C10AA) equivalenti o comunque non coperti da brevetto.

**COPERTURA FINANZIARIA di cui alla l.r. 28/01 e 17/99 e successive modifiche ed integrazioni**

Dal presente provvedimento non deriva alcun

onere a carico del Bilancio Regionale.

L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta regionale l'adozione del conseguente atto finale facendo presente che tale competenza dell'organo di direzione politica all'adozione dello stesso atto è stabilito dall'art. 4, comma 4, lett. a), della L.R. n. 7/97.

**LA GIUNTA**

- Udita e fatta propria la relazione dell'Assessore proponente;
- Vista la sottoscrizione posta in calce al presente provvedimento da parte del Dirigente Ufficio 3 e dal Dirigente del Settore ATP;
- A voti unanimi espressi dai presenti;

*DELIBERA*

Alla luce di tutto quanto esposto in narrativa, che qui si intende integralmente riportato che :

- a) I medici prescrittori (ove per prescrittori si intendono sia Medici di Medicina Generale, per quanto attiene la prescrizione su ricettario SSN, che ospedalieri e specialisti ambulatoriali nella prescrizione di indicazioni terapeutiche destinate al medico curante) all'atto della prescrizione di inibitori della HMG CoA Reduttasi (cat C10AA) devono attenersi rigorosamente alle indicazioni previste dalla Nota AIFA 13.
- b) In considerazione dei dati in letteratura espressi in premessa, per facilitare il compito del prescrittore, potranno essere applicate le seguenti indicazioni:

1. soggetti a rischio elevato ( iperlipidemie familiari; soggetti con rischio CV a 10 anni > 20% secondo le Carte del Rischio del Progetto Cuore; soggetti con pregresso IMA o ictus ischemico, arteriopatia ostruttiva periferica, diabete mellito; soggetti con ipercolesterolemia seconda-

ria a farmaci o insufficienza renale cronica):

con valori di colesterolo LDL uguali o inferiori a 150 mg/dl : prescrizione, come prima scelta, di un farmaco equivalente e/o non coperto da brevetto;

- con valori di colesterolo LDL superiori a 150 mg/dl: prescrizione, come prima scelta, di una statina scelta tra quelle a più elevata attività intrinseca, ad un dosaggio adeguato a conseguire una riduzione del colesterolo LDL superiore al 40 % ;

2. soggetti a rischio molto elevato (sindrome coronarica acuta, icuts ischemico recente, rivascolarizzazione coronarica recente, presenza di comorbidità – ad es. diabete+ coronaropatia documentata) prescrizione, come prima scelta, di una statina scelta tra quelle a più elevata attività intrinseca, ad un dosaggio adeguato alle condizioni cliniche.

c) Procedure di prescrizione:

Il medico specialista, ospedaliero o ambulatoriale di struttura pubblica o privata accreditata, redige il piano terapeutico, di cui all'allegato "A" composto da numero 01 pagina parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, riportando la diagnosi ed il valore di C- LDL al fine della condivisione della scelta terapeutica da parte del medico di medicina generale. Tali piani terapeutici non prevedono termini di scadenza.

I

Il medico di medicina generale annota sulla scheda sanitaria individuale la diagnosi ed il valore di C-LDL e le motivazioni dieventuali diverse scelte terapeutiche.

d) I Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Locali, attraverso i responsabili di Distretto e dei Servizi Farmaceutici Territoriali, sono incaricati di effettuare il controllo dell'appropriatezza prescrittiva di tali medicinali, secondo le limitazioni e le indicazioni riportate nella nota AIFA n° 13 .

e Le Unità Distrettuali di Medicina Generale ( UDMG ) nell'ambito del proprio piano di lavoro individuano le iniziative da attuare per l'appropriatezza prescrittiva.

Farmaci appartenenti alla classe ATC C10BA02 (associazione ezetimibe – simvastatina).

Nel 2007 la spesa in Puglia per i farmaci appartenenti alla classe ATC C10B02 (associazione tra ezetimibe 10 mg e simvastatina rispettivamente 10, 20 e 40 mg) è aumentata, rispetto al 2006, del 286,2 % (dati IMS) con una spesa assoluta di euro 3.468.000 contro euro 898.000 del 2006, mentre la spesa globale Puglia per tutte le statine si è ridotta del 8,4 %.

Va ricordato che le indicazioni per le quali questi farmaci sono registrati sono:

Terapia aggiuntiva alla dieta in soggetti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato un prodotto di associazione: pazienti non controllati adeguatamente con una statina da sola; pazienti già trattati con una statina ed ezetimibe.

Terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Ai fini del monitoraggio da parte della Aziende sanitarie, i medici specialisti devono certificare all'atto della prescrizione la condizione patologica per la quale suggeriscono l'associazione ezetimibe-sinvastatina. I Medici di medicina generale devono annotare sulla scheda sanitari individuale la condizione patologica per la quale prescrivono l'associazione ezetimibe-sinvastatina.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA  
Dr. Romano Donno

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA  
On. Nichi Vendola