
5. FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

Rosa Gini, Giuseppe Roberto - ARS Toscana

Stefania Biagini, Elisabetta Volpi - Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

Aldo Pietro Maggioni - ANMCO

DOMANDA

Come sono stati utilizzati negli ultimi 10 anni i farmaci per la riduzione del colesterolo? E quali sono i pazienti che possono beneficiare dei nuovi farmaci biologici ipolipemizzanti?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Per prevenire eventi cardiovascolari o cerebrovascolari, quali infarto o ictus o arteriopatia obliterante periferica, è raccomandato abbassare il livello di lipoproteine a bassa densità, detto comunemente colesterolo LDL. Le linee guida internazionali prevedono il raggiungimento di specifici livelli target di colesterolo LDL in base al profilo di rischio del paziente, che si stabilisce in base alla presenza di fattori di rischio, tra cui il diabete, o di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari passati (Catapano 2016). In particolare, nei pazienti con un profilo di rischio basso è sufficiente tenere il colesterolo sotto i livelli di 115 mg/dl, mentre chi è ad elevato rischio deve tenere il colesterolo sotto i 100 mg/dl e infine chi è ad altissimo rischio cardiovascolare dovrebbe tenere il colesterolo sotto 70 mg/dl.

Per tenere sotto controllo questo parametro è utile adottare stili di vita sani, quali attività fisica e alimentazione corretta, e, in caso di necessità, mantenere regolarmente una terapia farmacologica con due tipi di farmaci ipolipemizzanti: statine ed ezetimibe. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha stabilito attraverso la Nota 13 i criteri di rimborsabilità a carico del Sistema Sanitario Nazionale per le terapie ipolipemizzanti orali.

È noto dalla letteratura che i farmaci ipolipemizzanti sono frequentemente utilizzati in modo non conforme alle raccomandazioni: molto frequentemente i pazienti che dovrebbero essere trattati non lo sono o lo sono in modo insufficiente, ma avviene anche il contrario (Cascino 2017). In letteratura sono anche documentati interventi che possono migliorare l'aderenza al trattamento con farmaci ipolipemizzanti (van Driel 2016).

Accanto ai farmaci classici per l'ipercolesterolemia, nel 2017 sono stati immessi alla rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco due nuovi farmaci ipolipemizzanti, alirocumab ed evolocumab, che sono anticorpi monoclonali che agiscono inibendo una proteina, chiamata PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/

kexina di tipo 9), responsabile della degradazione del recettore delle LDL epatico. Essi, legandosi alla proteina PCSK9, impediscono che questa interagisca con il complesso LDL-recettore: viene così evitata la degradazione intracellulare del recettore stesso e se ne favorisce il riciclo sulla superficie dell'epatocita. Il conseguente aumento dei livelli epatici dei recettori delle lipoproteine LDL aumenta la loro captazione, diminuendo la concentrazione del colesterolo LDL circolante. Questi nuovi farmaci, sono caratterizzati da un meccanismo d'azione completamente diverso dai farmaci ipolipemizzanti finora commercializzati, e possono quindi rappresentare per taluni pazienti un'importante opzione terapeutica.

Lo scopo di questo studio è descrivere l'utilizzo dei farmaci per l'ipercolesterolemia nella popolazione toscana nell'arco di 10 anni, tra il 2007 e il 2016, con l'obiettivo di comprendere come i toscani hanno usato le terapie esistenti negli ultimi 10 anni (statine ed ezetimibe), e di descrivere la popolazione che può trarre beneficio dal trattamento con i nuovi farmaci.

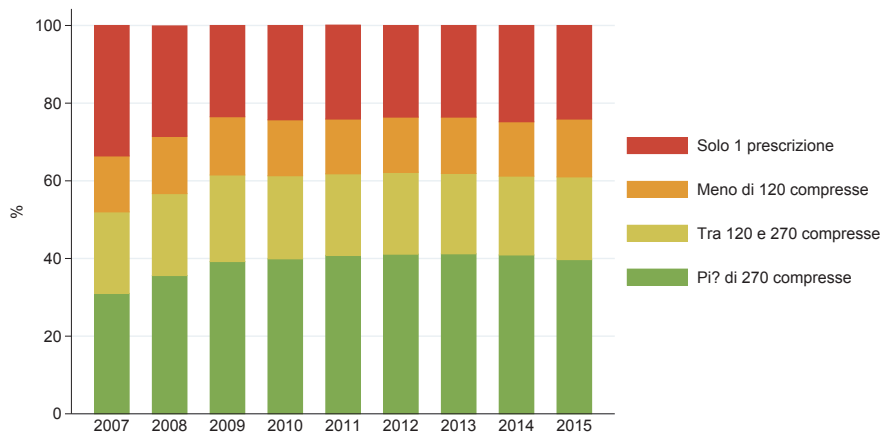
COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

1. Nuovi utilizzatori di farmaci ipolipemizzanti dal 2007 al 2015

Abbiamo raccolto le caratteristiche delle persone residenti in Toscana che, dal 2007 al 2015, hanno iniziato per la prima volta ad assumere un farmaco ipolipemizzante, di solito una statina. Vediamo nella tabella che il numero di soggetti è diminuito da circa 44.000 a circa 34.000 all'anno, che in media l'età d'inizio è oscillata tra i 63 e i 65 anni e che sempre più spesso (dal 22,6 al 30,2%) questi pazienti avevano già una diagnosi (tra infarto, cardiopatia ischemica, ictus ischemico, arteriopatia periferica, diabete mellito ed ipercolesterolemia familiare) registrata a causa di un ricovero, un'esenzione, oppure una dispensazione di un farmaco. Ciononostante il profilo della gestione della terapia nel primo anno (Figura 1) è rimasto lo stesso dal 2009: meno del 40% ha aderito alla terapia in modo sostanzialmente completo (almeno 270 compresse nell'anno), circa il 21% in modo incompleto (tra 120 e 270 compresse), il 14% in modo fortemente incompleto, mentre circa un quarto ha abbandonato la terapia dopo la prima prescrizione.

Anno di inizio della terapia												
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Tutti		
N	44.120	44.659	49.074	49.132	45.514	43.934	41.269	37.780	34.580	390.062		
Donne	50,0	50,1	51,3	51,3	51,8	52,0	51,4	51,8	51,3	51,2		
Età media	63,0	64,1	64,0	64,7	64,6	64,5	64,4	64,4	64,2	64,2		
Caratteristiche	0-17	0,9	0,5	0,8	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,4		
	18-59	34,5	32,5	32,3	31,9	32,7	33,2	34,2	34,3	35,5	33,4	
	60-69	29,1	29,3	29,3	29,7	28,8	29,3	28,7	28,7	28,5	29,1	
	70-79	25,1	26,0	25,8	25,8	25,7	24,8	24,5	24,0	23,2	25,1	
	80+	10,5	11,7	11,7	12,5	12,7	12,5	12,5	12,7	12,6	12,1	
Infarto	3,9	4,2	3,8	4,0	4,6	5,0	5,3	6,0	6,6	4,7		
Cardiopatía ischemica	8,5	8,8	7,8	8,0	8,7	8,9	9,2	11,4	12,7	9,2		
Arteriopatía periferica	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	0,8		
Ictus ischemico o TIA	1,5	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,2	2,6	1,9		
Diabete mellito	13,3	13,2	13,4	14,1	14,8	14,0	13,7	16,8	17,1	14,4		
Ipercolesterolemia familiare	1,5	1,2	1,1	1,5	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,2		
Almeno una delle precedenti	22,6	22,8	22,1	23,5	24,5	24,0	24,0	28,5	30,2	24,4		
Almeno 2 prescrizioni	66,4	71,6	76,5	75,7	75,8	76,4	76,4	75,2	75,9	74,4		
Uso nel primo anno	Solo 1 prescrizione	33,6	28,4	23,5	24,3	24,2	23,6	24,8	24,1	25,6		
	Meno di 120 compresse	14,4	14,8	15,0	14,4	14,1	14,2	14,5	14,0	14,9	14,5	
	Tra 120 e 270 compresse	21,0	21,1	22,3	21,4	21,0	21,1	20,7	20,3	21,3	21,2	
	Più di 270 compresse	31,0	35,6	39,2	39,9	40,8	41,1	41,2	40,9	39,7	38,8	
	Persistenza	29,7	33,6	37,4	39,0	39,7	39,8	39,5	39,1	37,6	37,3	

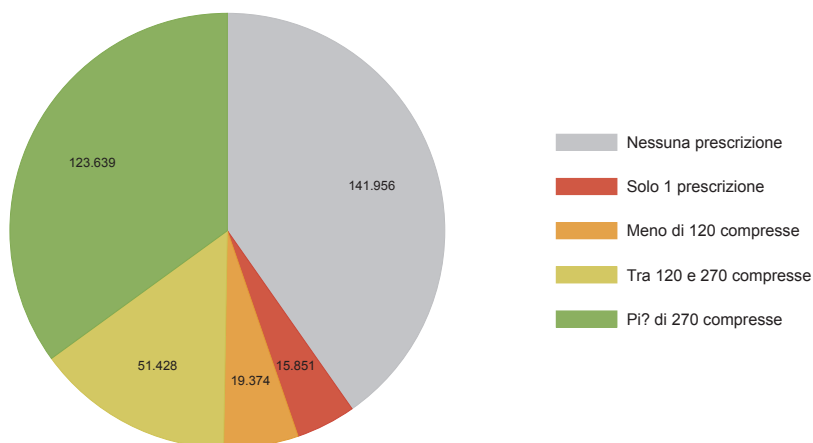
Figura 1 - Cosa è successo nel primo anno di terapia ai pazienti che l'hanno cominciata tra 2007 il 2015



Mentre questi ultimi possono ragionevolmente aver manifestato intolleranze, gli altri due gruppi (in arancione e giallo nella figura) hanno seguito la terapia, ma in modo così discontinuo da renderla probabilmente inefficace.

Il messaggio della figura precedente è rinforzato dalla [Figura 2](#), che descrive cosa è successo nel 2016 alle persone, tra quelle di cui abbiamo parlato finora, che erano ancora in vita alla fine del 2016.

Figura 2 - Cosa è successo nel 2016 alle persone che hanno cominciato la terapia tra 2007 il 2015?



Quasi metà dei pazienti (141.956) non hanno assunto neppure un farmaco durante il 2016. Inoltre continua a sussistere un'ampia fetta di pazienti che, pur non avendo abbandonata la terapia (cioè, pur avendo almeno una prescrizione nel 2016), la assume in modo incompleto (meno di 270 compresse nel 2016): sono più di 85.000 pazienti.

Le ragioni di questo scostamento dall'aderenza alla terapia si potrebbero approfondire. Questo permetterebbe di disegnare degli interventi per modificare questi comportamenti così stabili nel tempo. L'intervento avrebbe due effetti positivi: da un lato, aumentando l'aderenza nei pazienti per i quali la terapia è effettivamente indicata, migliorerebbe la prevenzione degli eventi atero-trombotici, coronarici, periferici e cerebrovascolari; dall'altro, eliminando completamente le eventuali terapie prescritte in maniera inappropriata, condurrebbe a una riduzione di costi.

2. Potenziali utilizzatori dei nuovi ipolipemizzanti

Gli inibitori del PCSK9 sono stati autorizzati all'immissione in commercio come terapia aggiuntiva. Secondo quanto previsto dal Piano Terapeutico dell'Agenzia Italiana del farmaco, possono essere prescritti qualora non si raggiunga il target lipidico raccomandato per la specifica classe di rischio del singolo paziente, pur in presenza di un trattamento persistente di statine ad alta potenza e/o ezetimibe.

Con i dati a disposizione di ARS non è possibile identificare questi pazienti, perché non sono disponibili i livelli di colesterolo LDL dei pazienti in trattamento con i farmaci ipolipemizzanti orali. Però è possibile di osservare, tra i pazienti che hanno usato farmaci ipolipemizzanti nel 2016 descritti nella sezione precedente, quelli che si sono mostrati persistenti a una terapia intensa (statine ad alta potenza associata o meno a ezetimibe, o ezetimibe da solo). Questi pazienti sono descritti nella tabella seguente: i pazienti candidati a usare i nuovi farmaci sono, tra questi, quelli che non raggiungono la soglia raccomandata.

Tra questi quasi 33.000 pazienti, in maggioranza maschi (le femmine sono il 36,4%) l'età media è 68,1 anni. Più di tre quarti (76,5%) hanno una registrazione di una comorbidità rilevante, specialmente cardiopatia ischemica e diabete. La maggioranza (quasi il 65%) sono in trattamento da più di 3 anni. I pazienti in trattamento con ezetimibe, in monoterapia o in combinazione, sono più giovani e meno frequentemente hanno una patologia registrata (51,1% e 68,6%, contro l'80,3% di coloro che sono trattati con statine ad alta potenza). Tra di essi, 1.717 sono in trattamento con sola ezetimibe, il che fa presumere un'intolleranza o controindicazione alle statine.

		Ezetimibe in monoterapia	Ezetimibe in combinazione	Statine ad alta potenza	Tutti
N		1.716	6.459	24.682	32.857
F		54,8	42,8	33,4	36,4
Età media		67,3	65,0	69,0	68,1
Classe d'età	0-17	0,1	0,0	0,0	0,0
	18-59	22,0	29,8	21,7	23,3
	60-69	33,7	35,1	28,1	29,7
	70-79	34,1	26,2	29,9	29,4
	80+	10,2	8,9	20,3	17,5
	Infarto	8,8	25,4	43,3	38,0
	Cardiopatía ischemica	21,6	43,1	65,7	58,9
	Arteriopatía periferica	2,3	4,7	6,0	5,6
	Ictus ischemico o TIA	3,4	4,0	8,1	7,0
	Diabete mellito	24,7	27,3	27,6	27,4
Anno inizio terapia	Ipercolesterolemia familiare	9,7	12,3	3,4	5,5
	Almeno una delle precedenti	51,1	68,6	80,3	76,5
	2007-2013	78,1	79,4	60,1	64,8
	2014-2015	15,2	13,5	20,4	18,7
	2016	6,6	7,1	19,6	16,4

RISPOSTA

Un'ampia fetta di popolazione, almeno 80.000 persone nel 2016, utilizza in modo inadeguato la terapia ipolipemizzante, ed è raccomandabile approfondire questo quadro, come base per attuare degli interventi. Le nuove terapie potrebbero aiutare coloro che, tra i quasi 33.000 pazienti che seguono in modo costante una terapia ad alta intensità, non raggiungono il target lipidico raccomandato per la propria classe di rischio.

Referenze

(Cascino 2017) Cascino T, Vali M, Redberg R, Bravata DM, Boscardin J, Eilkhani E, et al. Guideline concordance of new statin prescriptions: who got a statin? *Am J Manag Care*. 2017 Sep;23(9):528–33.

(Catapano 2016) Catapano A.L, Graham I, De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37 (39): 2999-3058

(van Driel 2016) van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, Shaffer JP, Davies P, Deichmann R. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 21;12:CD004371.