



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA



AGENZIA SANITARIA E SOCIALE REGIONALE

I farmaci dell'apparato cardiovascolare

Anna Maria Marata

Claudio Voci

Agenzia Sociale e Sanitaria

Regione Emilia Romagna

Roma, 04 luglio 2013

Alcuni dei possibili determinanti del cambiamento nella prescrizione

- ✿ la perdita del brevetto di un elevato numero di molecole
- ✿ l'arrivo di nuovi farmaci / nuove indicazioni
- ✿ l'introduzione/modificazione/abolizione di note AIFA
- ✿ la disponibilità di nuove evidenze e la conseguente modifica delle raccomandazioni delle LG
- ✿ le decisioni degli organismi regolatori (basate su nuovi dati di sicurezza o di efficacia)
- ✿ l'attivazione di nuovi canali distributivi dei farmaci (distribuzione diretta, in dimissione, per conto)
- ✿ gli adeguamenti metodologici: aggiustamenti delle DDD, cambio delle confezioni o delle posologie

Alcuni dei possibili determinanti del cambiamento nella prescrizione dei **farmaci CV**

- ➔ la perdita del brevetto di un elevato numero di molecole
- ➔ l'arrivo di nuovi farmaci/nuove indicazioni
(rosuvastatina, aliskiren, dronedarone.....)
- ➔ la modificazione di note AIFA
(nota AIFA 13)
- ➔ la disponibilità di nuove evidenze e la conseguente
modifica delle raccomandazioni delle LG
(LG della prevenzione secondaria CV, LG dell'ipertensione)
- ➔ le decisioni degli organismi regolatori (basate su nuovi
dati di sicurezza o di efficacia)
(il ritiro della cerivastatina)
- ➔ gli adeguamenti metodologici: aggiustamenti delle DDD
(statine), cambio delle confezioni o delle posologie

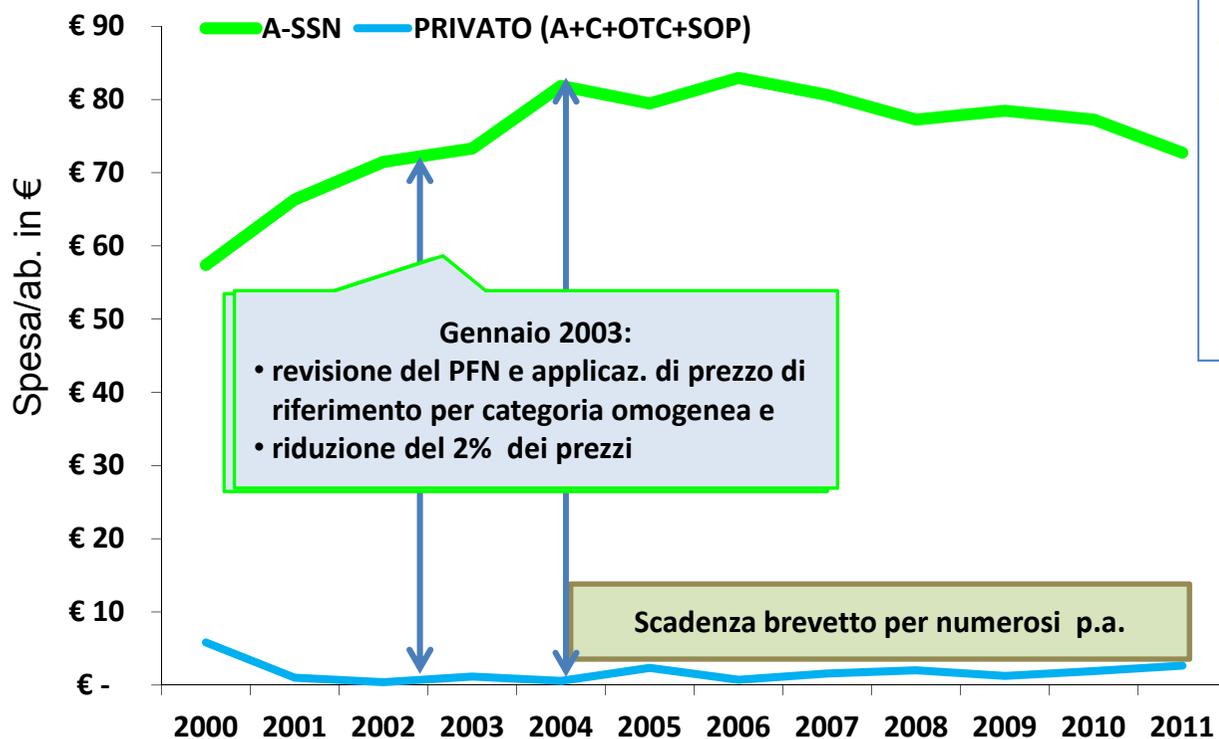
Per i **farmaci del CV** dal 2000 al 2011

Cosa non è cambiato?

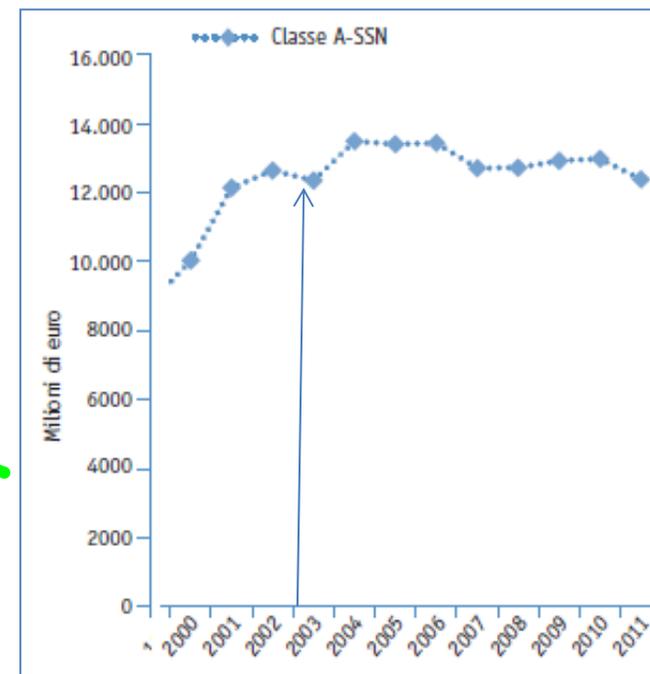
- ✿ **i farmaci del CV rimangono i più prescritti** (~ 47% della prescrizione territoriale).
- ✿ La prescrizione è quasi esclusivamente **a livello territoriale** e a **carico del SSN** (~ 90%)
- ✿ **i farmaci di più recente introduzione** sul mercato coprono una **fetta rilevante della spesa** a fronte di poche DDD consumate.
- ✿ gli effetti principali sulla **riduzione della spesa** sono **principalmente da attribuire** alla disponibilità sul mercato di **farmaci a brevetto scaduto...** (per antipertensivi e ipolipemizzanti)

I farmaci CV dal 2000 al 2011

Spesa media nazionale pro capite pubblica e privata

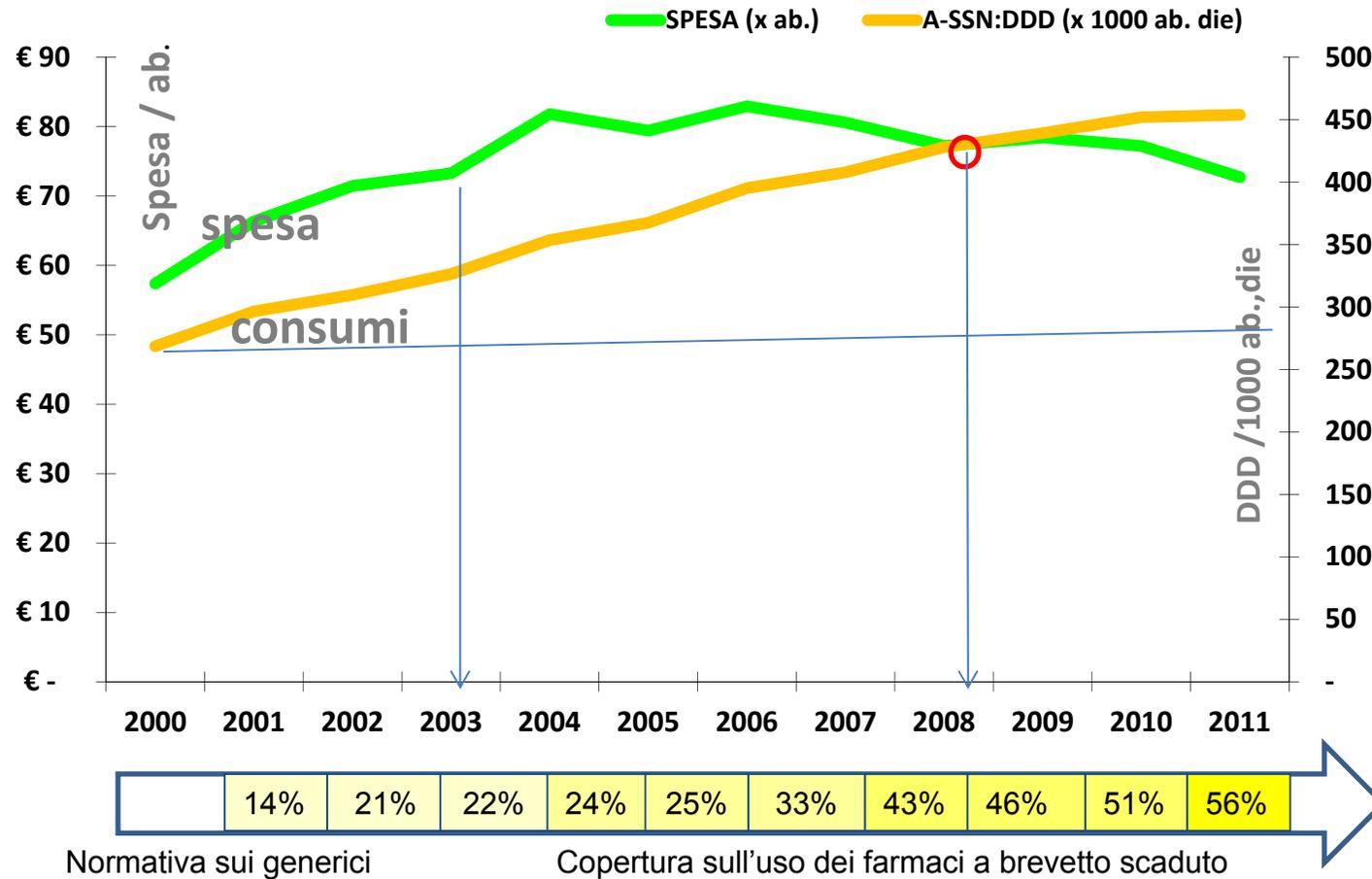


Andamento spesa territoriale totale



I farmaci del CV rappresentano il 35% della spesa territoriale

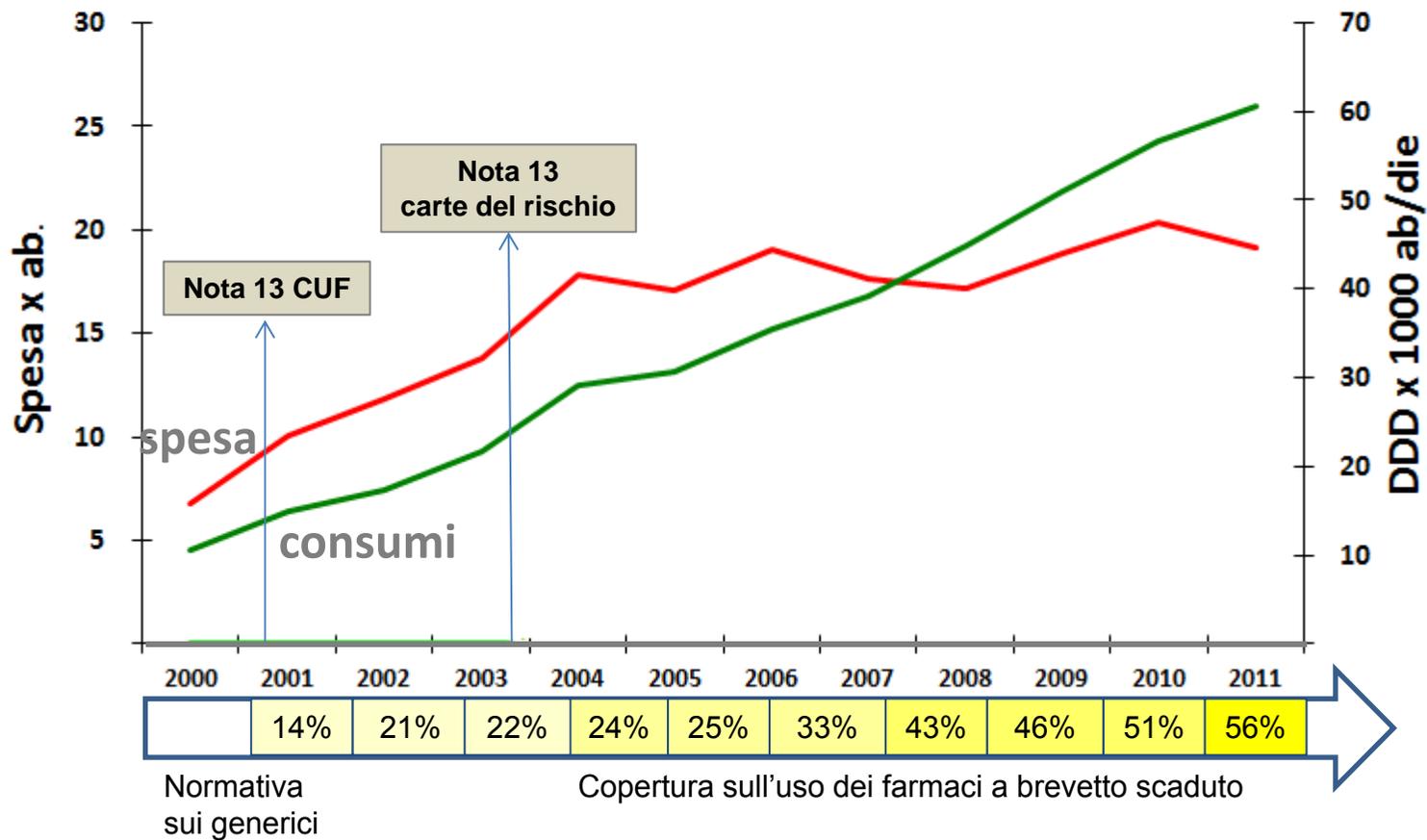
I farmaci CV dal 2000 al 2011 in termini di spesa e consumi



L'andamento di spesa e consumi dei farmaci CV nel loro complesso «rispecchiano» quelli degli ipolipemizzanti

Ipolipemizzanti (statine da sole/associate, fibrati)

Andamento della prescrizione 2000 – 2011

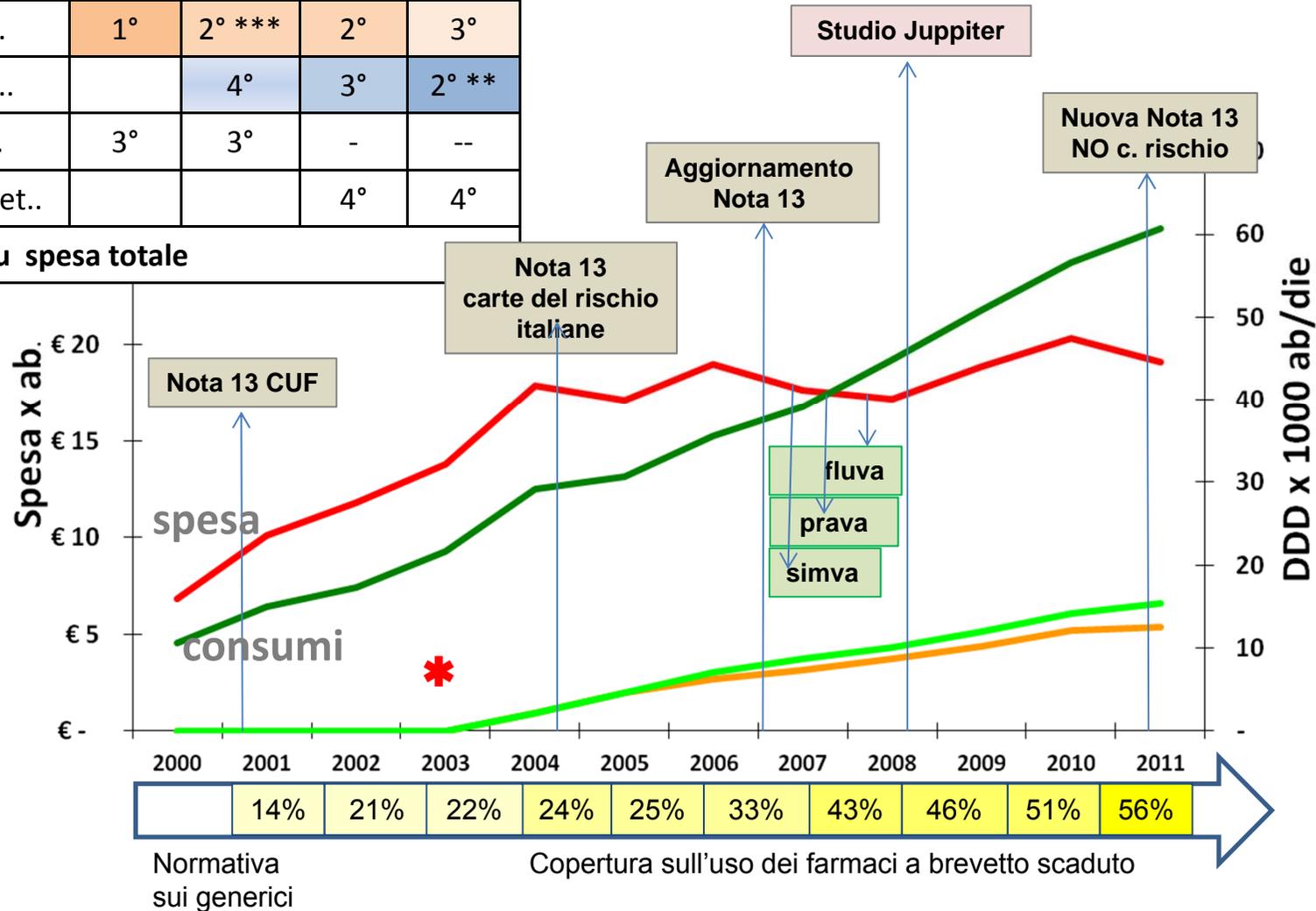


Ipolipemizzanti (statine da sole/associate, fibrati)

Andamento della prescrizione 2000 – 2011

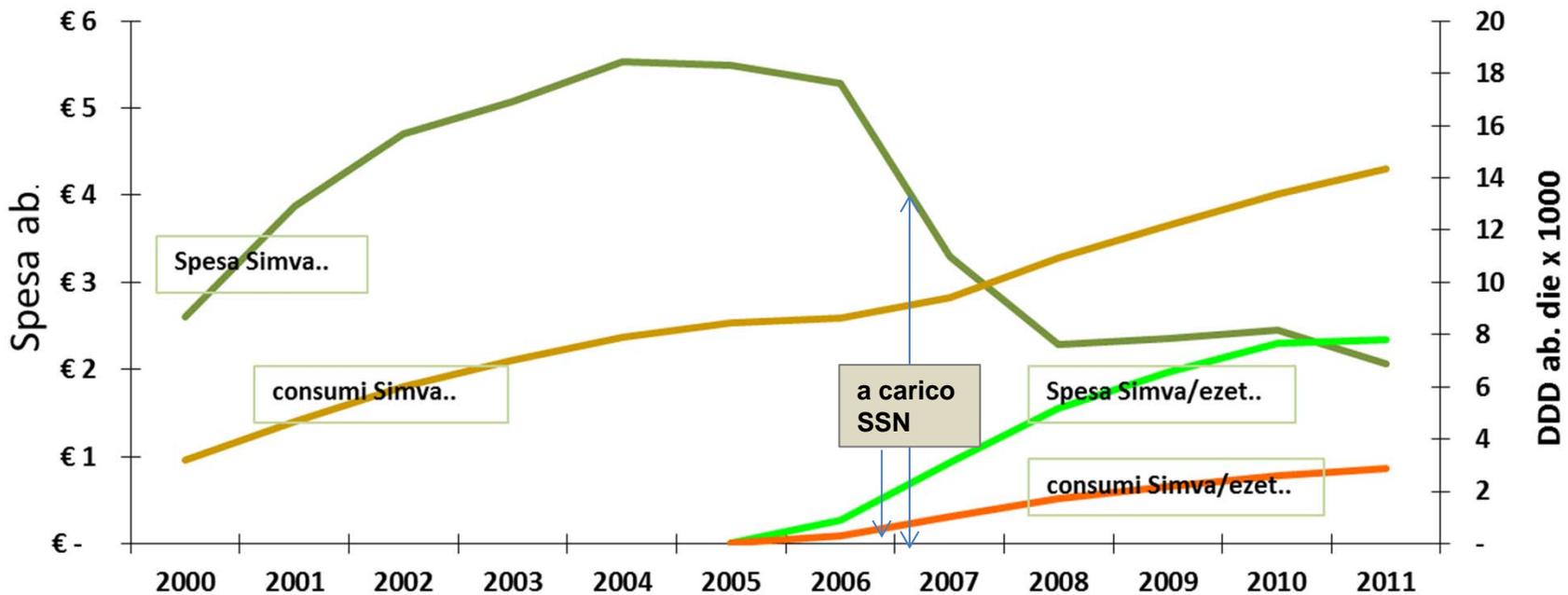
Rank di prescrizione (statine più prescritte)	2000	2005	2008	2011
Atorva..	2°	1° *	1° *	1° *
Simva..	1°	2° ***	2°	3°
Rosuva..		4°	3°	2° **
Prava..	3°	3°	-	--
simva /ezet..			4°	4°

* Posto su spesa totale



Ipolipemizzanti (no ω3): — Spesa — DDD(x 1000/ab/die). Rosuvastatina: — spesa — DDD(x 1000/ab/die)

Simvastatina da sola o associata all'ezetimibe. Andamento spesa pro capite e consumi 2000 - 2011

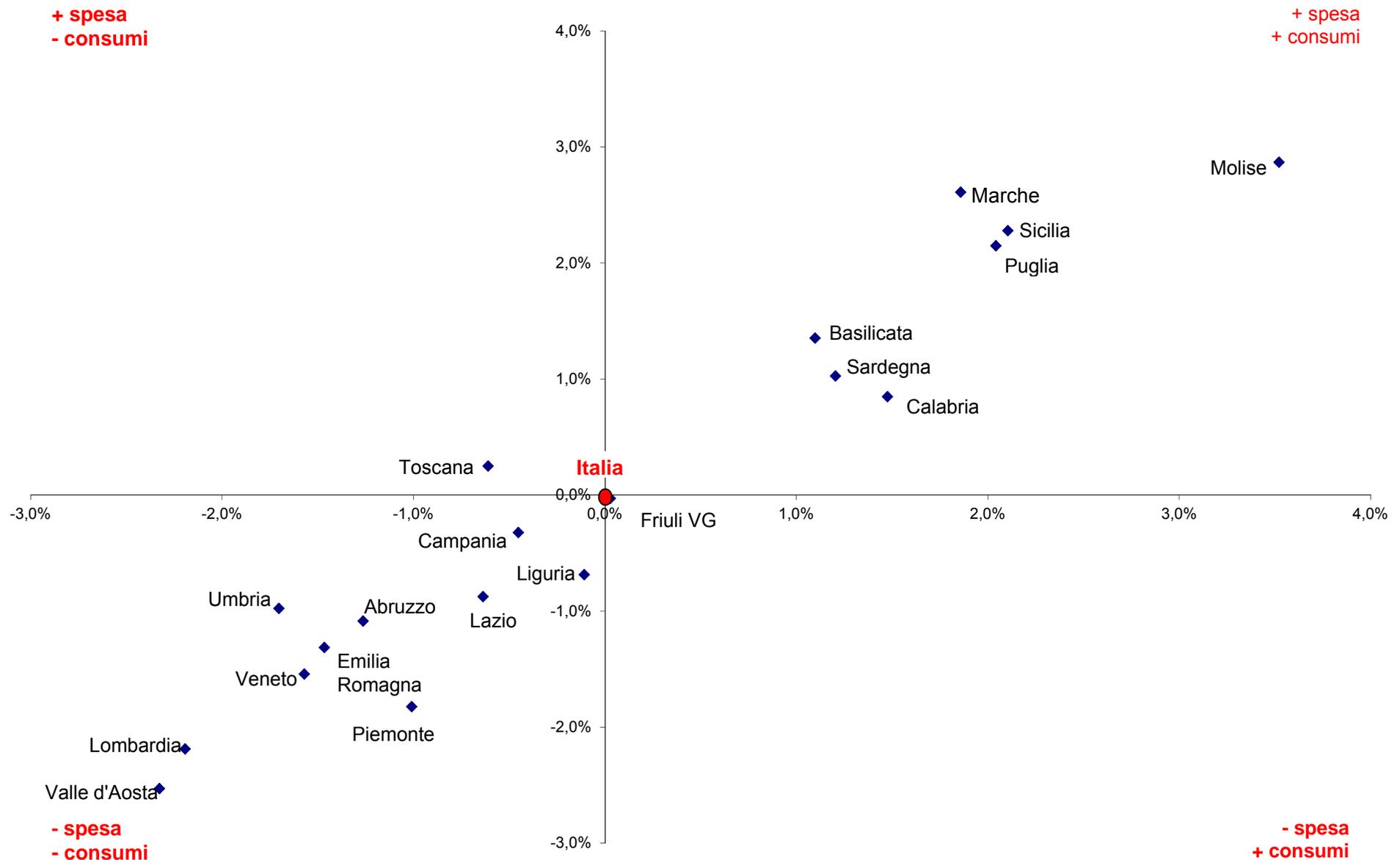


Simva: per effetto della **scadenza del brevetto**, da aprile 2007 la spesa decresce notevolmente, nonostante l'aumento delle prescrizioni.

Associazione fissa con ezetimibe: a fronte di un incremento modesto e progressivo della prescrizione, si ha un aumento notevole della spesa (costo elevato della associazione fissa) fino a superare quello della simvastatina

Ipolipemizzanti (compresi omega 3 e fibrati)

Indice medio di variazione annua (rispetto all'Italia) della spesa pro capite pesata e delle DDD/1000 ab/die nel periodo 2000-2011



La Rosuvastatina? I principali RCT disponibili



Trial	titolo	Rosu dosi	controllo	Pazienti con ipercolesterolemia		
Paoletti R, J Cardiovasc Risk. 2001	Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoproteincholesterol compared with pravastatin and simvastatin in ypercholesterolaemicpatients.	5-10 mg	Prava 20 e simva 20	502		
Brown WV Am Heart J. 2002	Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin inpatients with hypercholesterolemia:	5-10 mg	Prava 20e simva 20	477	Riduz LDL-C	Positivo vs prava
Olsson AG, Am Heart J. 2002	Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment inpatients	5-10 mg	Atorva 10	412	Riduz LDL-C	positivo
Davidson Cardiol.	Sono disponibili RCT con risultati positivi ma solo sulla riduzione dei livelli di colesterolemia, non indagano su endpoint forti, morbi-mortalità, alcuni sono condotti per brevi periodi di trattamento (4-12 sett.)					
Stein E Cardiol.						
	heterozygousfamilial hypercholesterolemia					
STELLAR	Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin,simvastatin, and pravastatin across doses	5-10-40-80 mg	Atorva 10-20-40-80 prava 10-20-40 Simva10-20-40-80	2431	Riduz LDL-C	positivo

Rosuvastatina - quali studi per gli esiti rilevanti?

- **CORONA** → prev II, in pazienti con scompenso cardiaco di natura ischemica
- **GISSI HF** → prev I, in pazienti con scompenso cardiaco di qualsiasi etiologia
- **Altri studi in corso:**
 - Jupiter (prevenzione primaria in 15.000 paz con bassi livelli di LDL e alti di proteina C reattiva)
 - Aurora (prevenzione primaria in 2775 pazienti con malattia renale ultimo stadio in emodialisi)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Hypertension

John Kjekshus, M.D., Ph.D., Eduardo Villavicencio Barrios, M.D., Ph.D., Michael Böhm, M.D., Ph.D., Jan H. Cornel, M.D., Ph.D., Peter Dunselman, M.D., Ph.D., Assen Goudev, M.D., Ph.D., Peer Grande, M.D., Ph.D., Åke Hjalmarson, M.D., Ph.D., Jaroslav Janáček, M.D., Ph.D., András Jánosi, M.D., D.Sc., Gabriel Kamenský, M.D., Ph.D., Jerzy Korewicki, M.D., Ph.D., Timo Kuusi, M.D., Ph.D., Vyacheslav Mareev, M.D., Ph.D., John J.V. McEvoy, M.D., Ph.D., Maria Schaufelberger, M.D., Ph.D., Jolanda Teunissen, M.D., Ph.D., Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D., Finn Waagstein, M.D., Ph.D., and John Wikstrand, M.D., Ph.D., for the Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Hypertension Study Group

Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to evaluate the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in patients with symptomatic congestive heart failure[☆]

Luigi Tavazzi^a, Gianni Tognoni^f, Maria Grazia Franzosi^b, Roberto Latini^b, Aldo Pietro Maggioni^c, Roberto Marchioli^{f,*}, Gian Luigi Nicolosi^d, Maurizio Porcu^e, on behalf of the GISSI-HF investigators

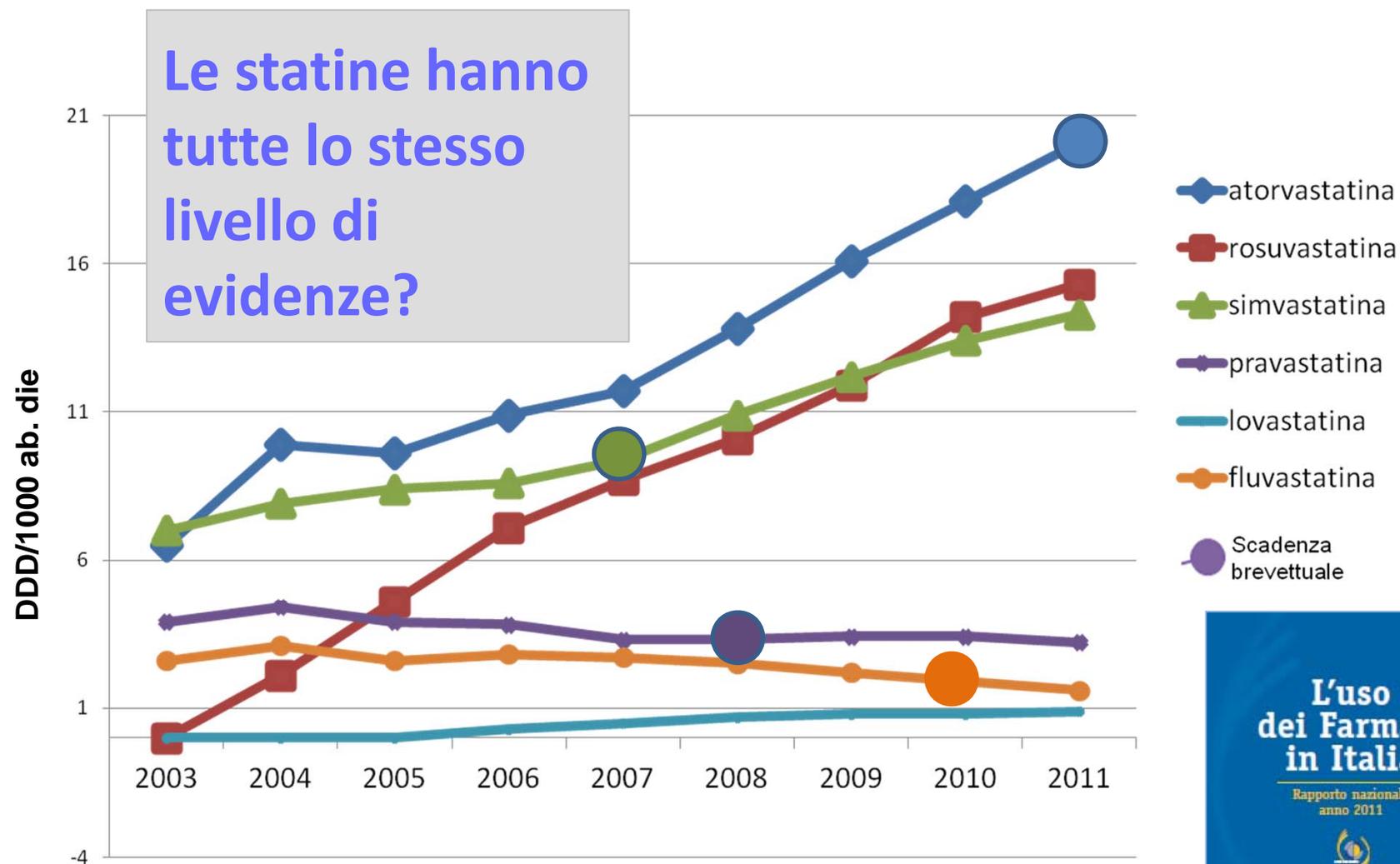
^aPoliclinico San Matteo, IRCCS, Pavia, Italy
^bIstituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri, Milano, Italy
^cCentro Studi ANMCO, Firenze, Italy
^dOspedale Santa Maria degli Angeli, Pordenone, Italy
^eOspedale San Michele 'G. Brotzu', Cagliari, Italy
^fConsorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Italy

Received 12 September 2003; received in revised form 19 September 2003; accepted 1 March 2004

L'uso dei Farmaci in Italia
Rapporto nazionale anno 2007
2007
AIFA

The European Journal of Heart Failure

Statine: andamento dei consumi dal 2003 al 2011



I risultati dello JUPITER e le indicazioni registrate

**CLINICAL
TRIALS**

REGULATION AND POLICY

Clinical Trials 2011; 8: 417–422

A tale of three labels: translating the JUPITER trial data into regulatory claims

Paul M Ridker



Region	Indication
United States	'Primary Prevention of Cardiovascular Disease. In individuals without clinically evident coronary heart disease but with an increased risk of cardiovascular disease based on age ≥ 50 years old in men and ≥ 60 years old in women, hsCRP ≥ 2 mg/L, and the presence of at least one additional cardiovascular disease risk factor such as hypertension, low HDL-C, smoking, or a family history of premature coronary heart disease, (the drug) is indicated to reduce the risk of stroke, reduce the risk of myocardial infarction (and) reduce the risk of arterial revascularization procedures.' ^a
Canada	'Prevention of Major Cardiovascular Events. In adult patients without documented history of cardiovascular or cerebrovascular events, but with at least two conventional risk factors for cardiovascular disease, (the drug) is indicated to reduce the risk of nonfatal myocardial infarction, reduce the risk of nonfatal stroke, (and) reduce the risk of coronary artery revascularization.' ^b
European Union	'Prevention of Cardiovascular Events. (The drug is indicated for) prevention of major cardiovascular events in patients who are estimated to have a high risk for a first cardiovascular event, as an adjunct to correction of other risk factors' ^c [high risk is defined <i>post-hoc</i> as a Framingham Risk Score > 20 percent or SCORE ≥ 5 percent].

La attuale nota AIFA 13 Marzo 2013

NOTA 13

Allegato 1

Precisazioni

La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL.

Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score $\geq 10\%$, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi^o, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

Ipolipemizzanti:

Fibrati:

- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

Statine:

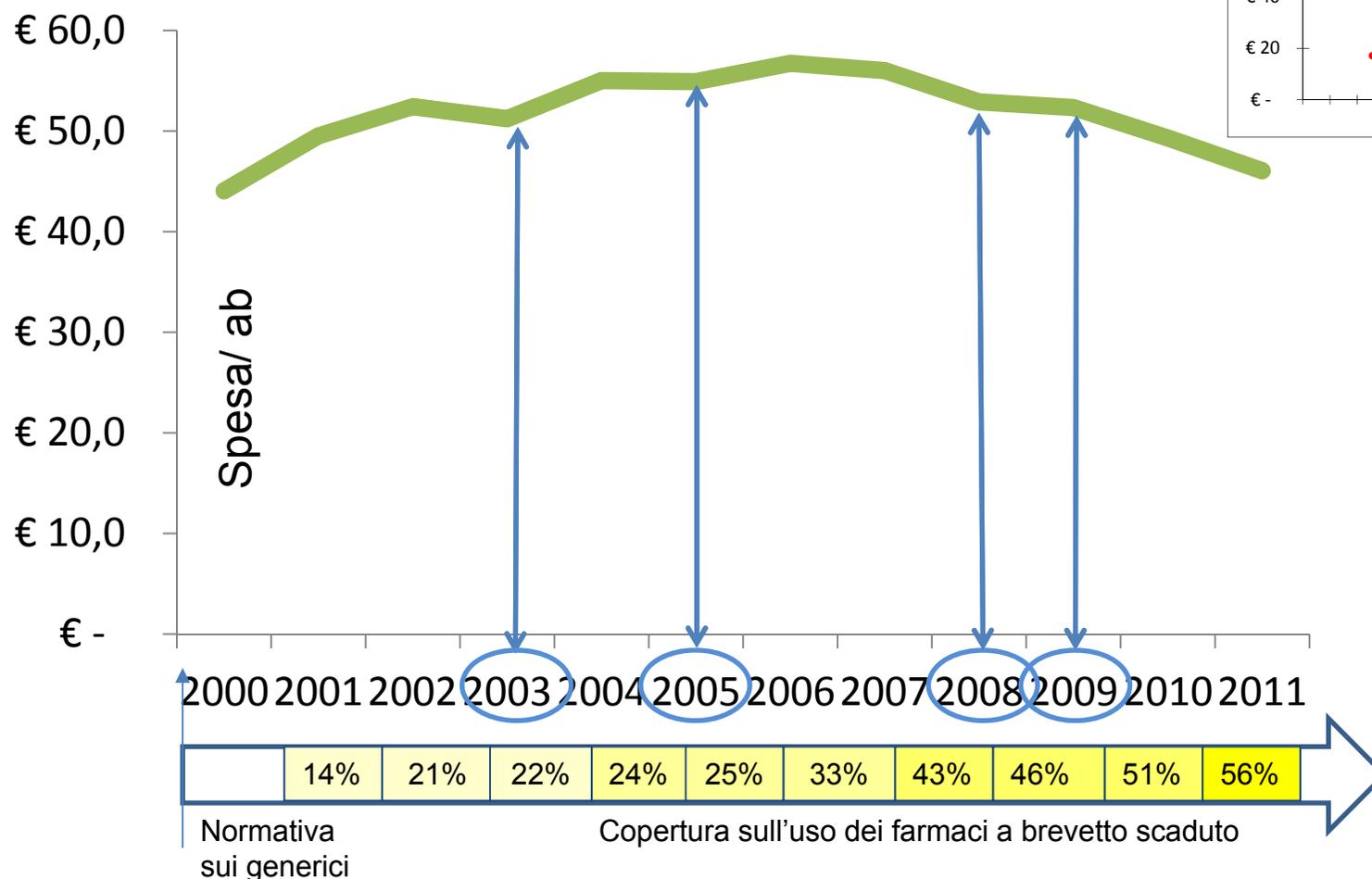
- simvastatina
- pravastatina
- fluvastatina
- lovastatina
- atorvastatina
- rosuvastatina

Altri:

- PUFA-N3
- ezetimibe

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
CATEGORIE DI RISCHIO*		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%	Colesterolo LDL < 115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	
Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) Preferenzialmente atorvastatina se	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)

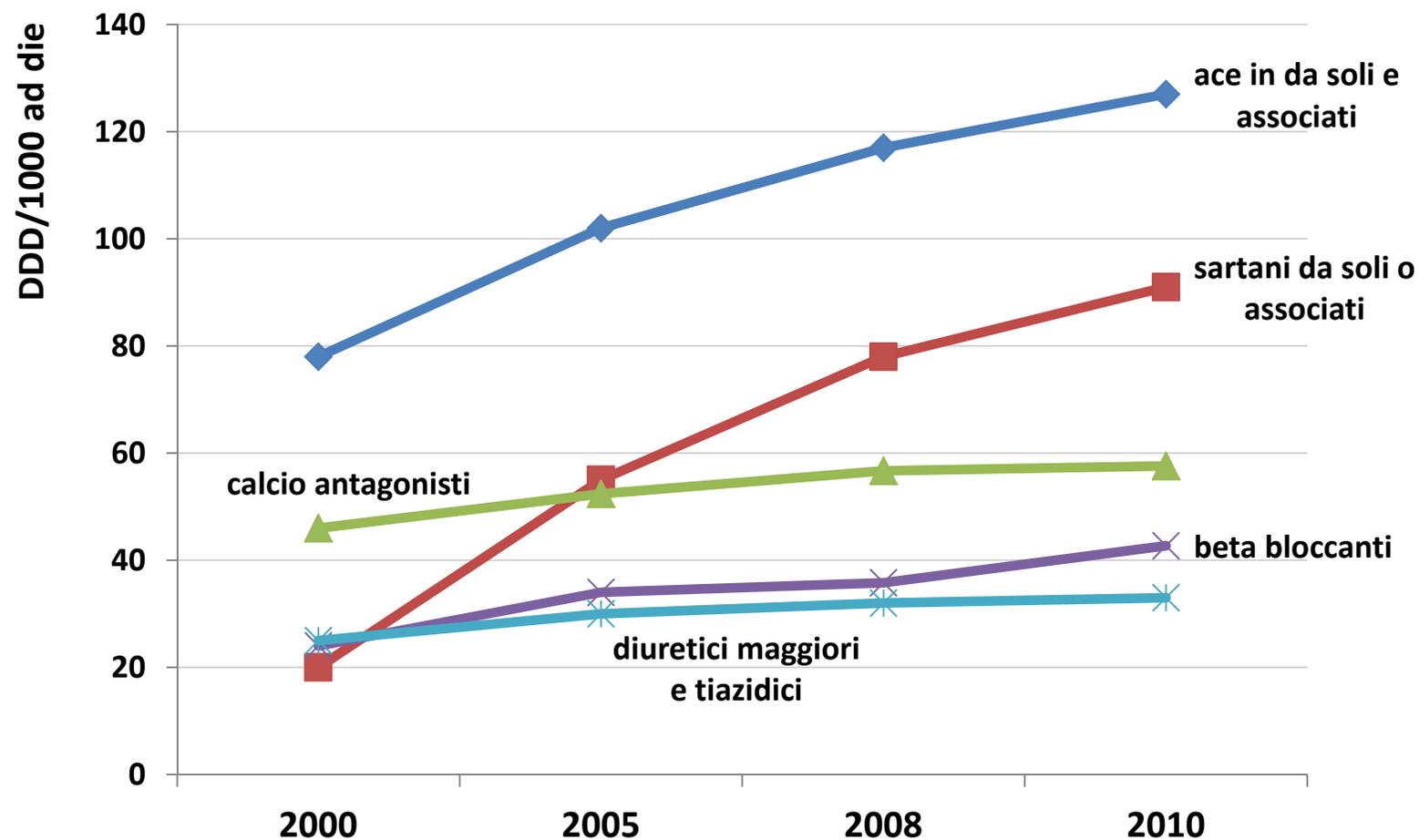
“Antipertensivi”: andamento spesa 2000 - 2011



2003: si inizia ad osservare un effetto sull'uso dei farmaci a brevetto scaduto come **furosemide, atenololo, nitroglicerina**

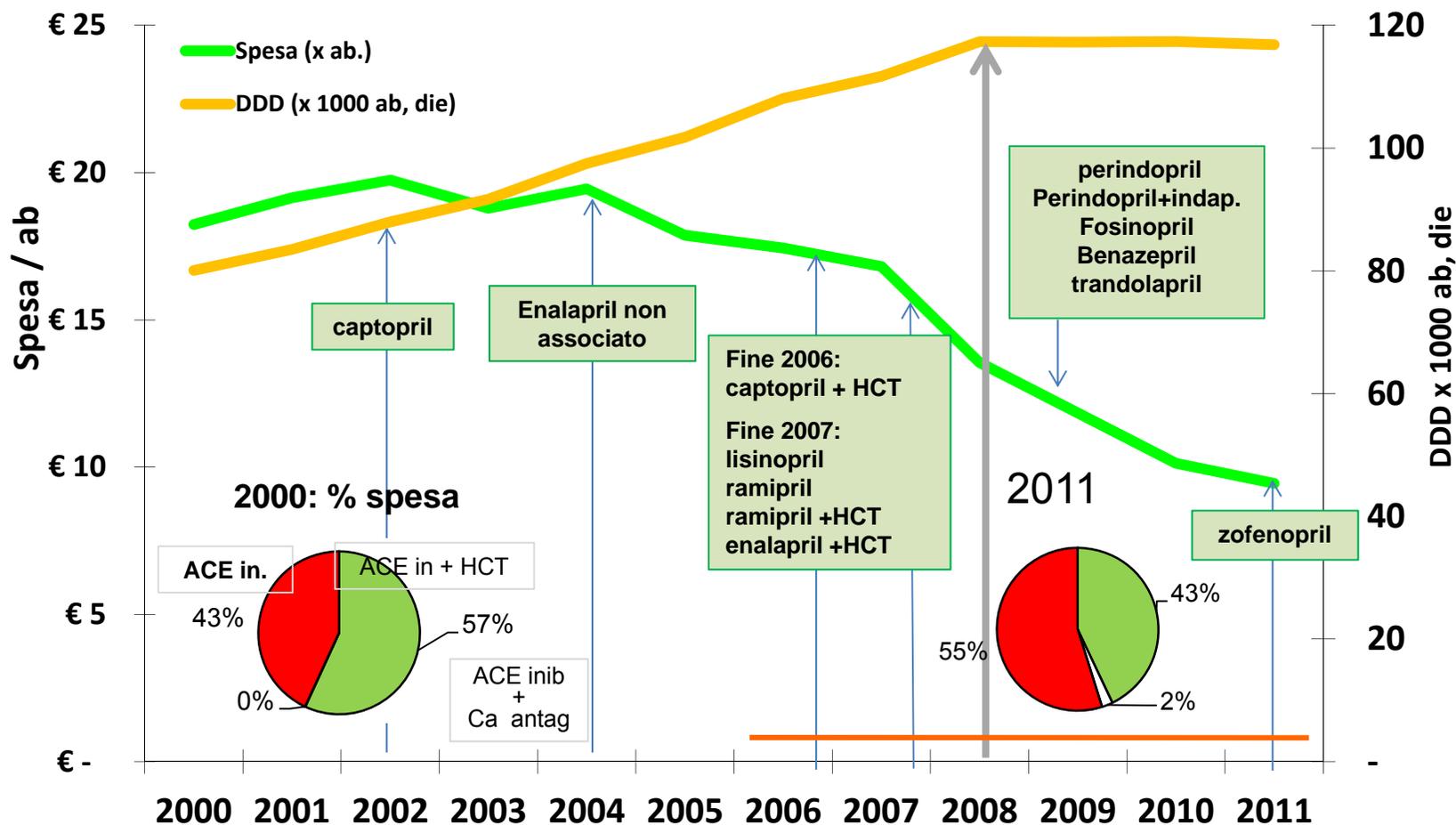
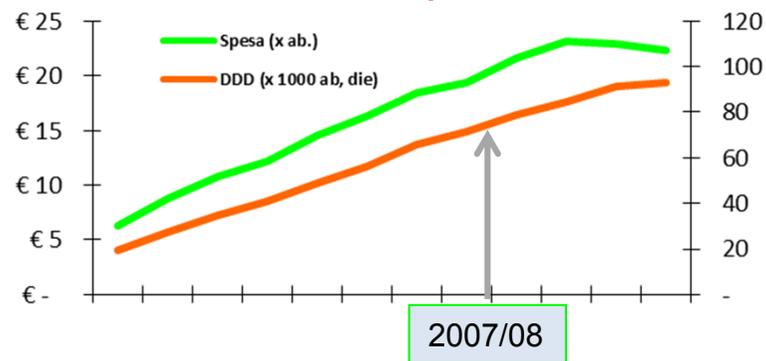
2005: scadenza brev. **enalapril, carvedilolo, torasemide**
2008: scadenza brevetto per **ramipril e amlodipina**
2009: scadenza brevetto **perindopril e losartan**

Antipertensivi – andamento consumi 2000 – 2010



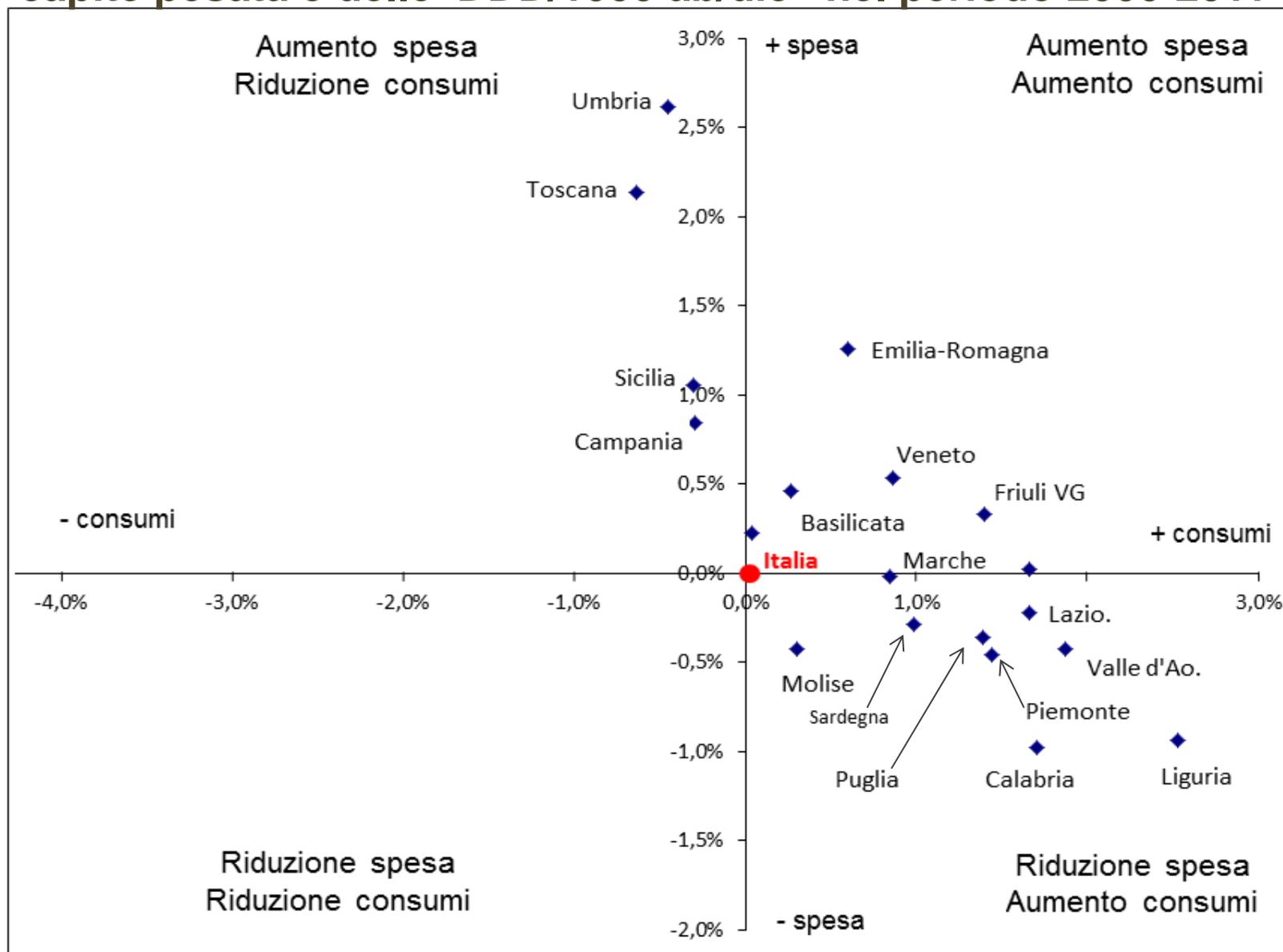
ACE inibitori (da soli o associati) andamento spesa e consumi 2000 - 2011

Sartani andamento spesa e consumi

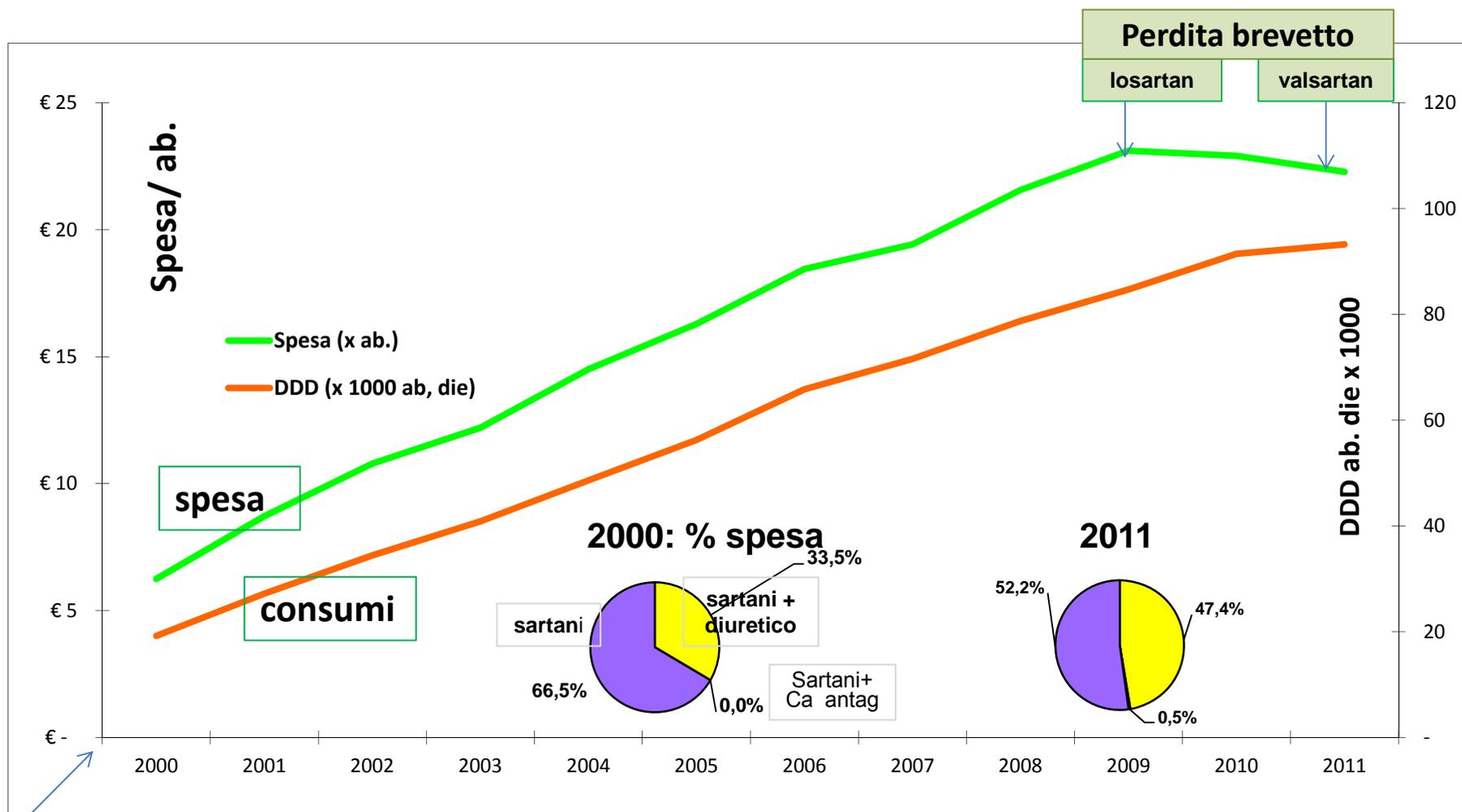


ACE inibitori singoli o associati

Indice medio di variazione annua (rispetto all'Italia) della Spesa pro capite pesata e delle DDD/1000 ab/die nel periodo 2000-2011



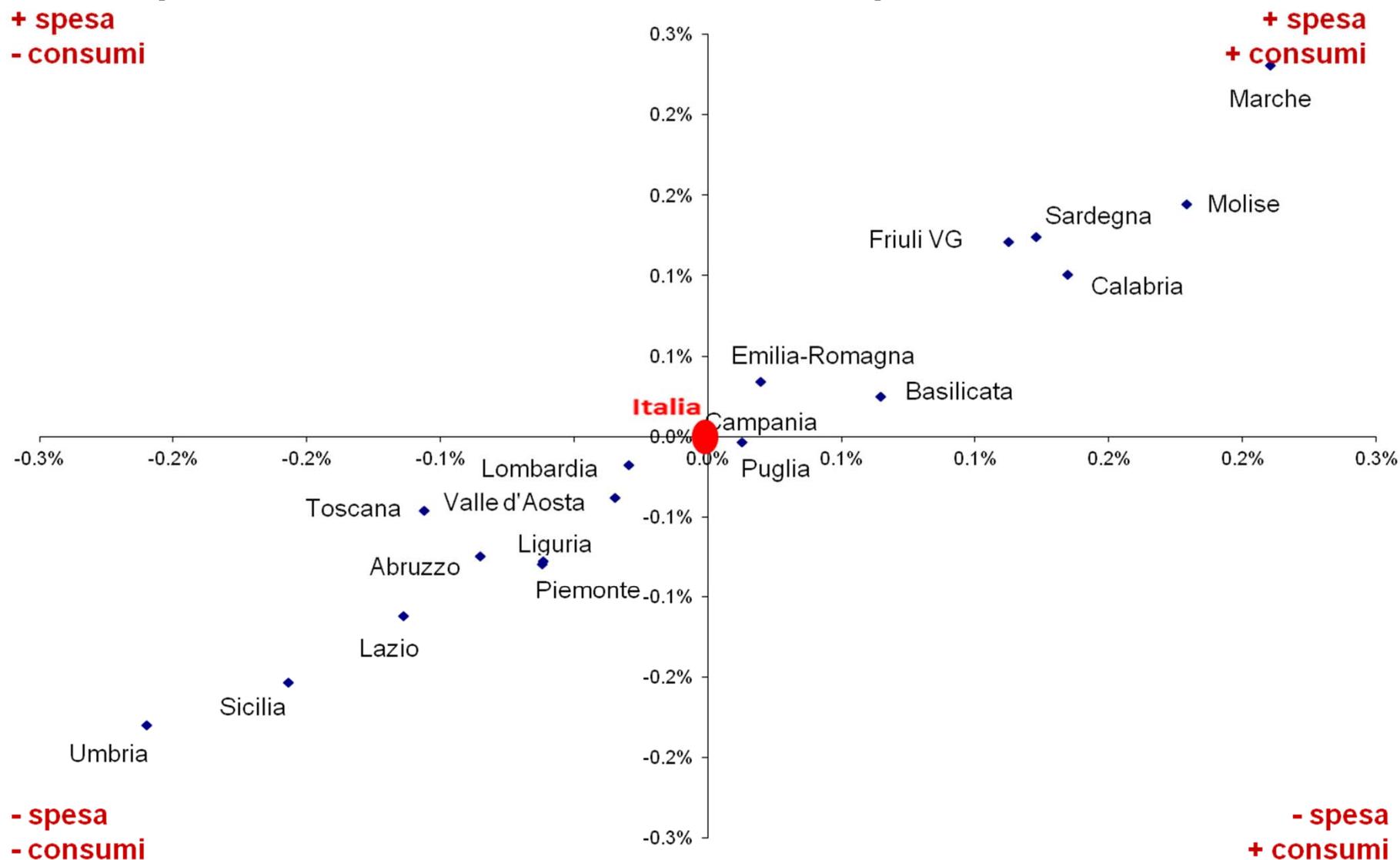
Sartani da soli o in associazione; spesa Andamento spesa e consumi 2000 - 2011



Sett 99: abolizione nota CUF 73 (sartani limitati a chi aveva tosse da ACE inib.)

Sartani singoli o associati

Indice medio di variazione annua (rispetto all'Italia) della Spesa pro capite pesata e delle DDD/1000 ab/die nel periodo 2000-2011



Riassumendo....

le evidenze sui sartani

- ✓ NO studi di confronto con antipertensivi in prevenzione primaria
- ✓ Scarsi studi di confronto in prevenzione secondaria con tendenza a maggiori prove di efficacia per ACE inibitori
- ✓ NO studi in pazienti diabetici senza microalbuminuria
- ✓ Studi ed evidenze di efficacia sia per ACE inib, sia per sartani nella evoluzione della nefropatia diabetica



I dati disponibili non ne giustificano il largo impiego

usi appropriati: raccomandazioni a confronto è un problema di implementazione non di conoscenze!

ipertensione

**ACE inibitori 1° scelta (NICE)
ACE inib. o sartani (ESC, CHEP)**

scompenso

**ACE inibitori 1° scelta
(AHA/ACC, ESC,)**

**Prevenzione
second.
dopo IMA
o SCA**

**ACE inibitori 1° scelta
(NICE, SIGN, AHA/ACC,
HAS, ESC)**

**Nefropatia
diabetica**

**In diabetici ipertesi e non
Diabete tipo 1 : ACE inibitori 1° scelta
Diabete tipo II: ACE inibitori o sartani
(SIGN)**

**La maggior parte delle LG raccomandano i sartani in 2°
scelta in caso di intolleranza agli ACE inibitori**

**L'uso
dei Farmaci
in Italia**

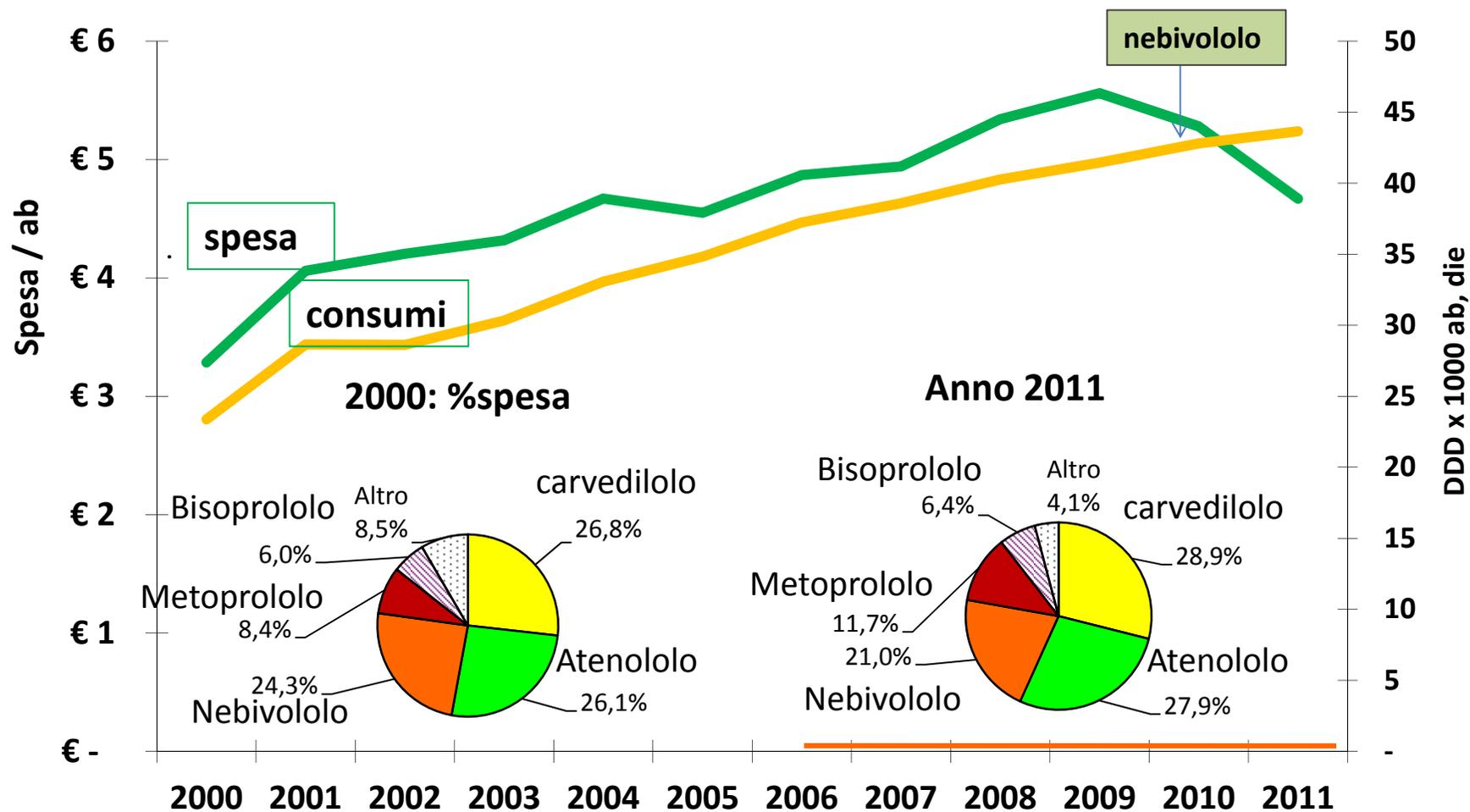
Rapporto nazionale
anno 2009

2009

Roma, luglio 2010

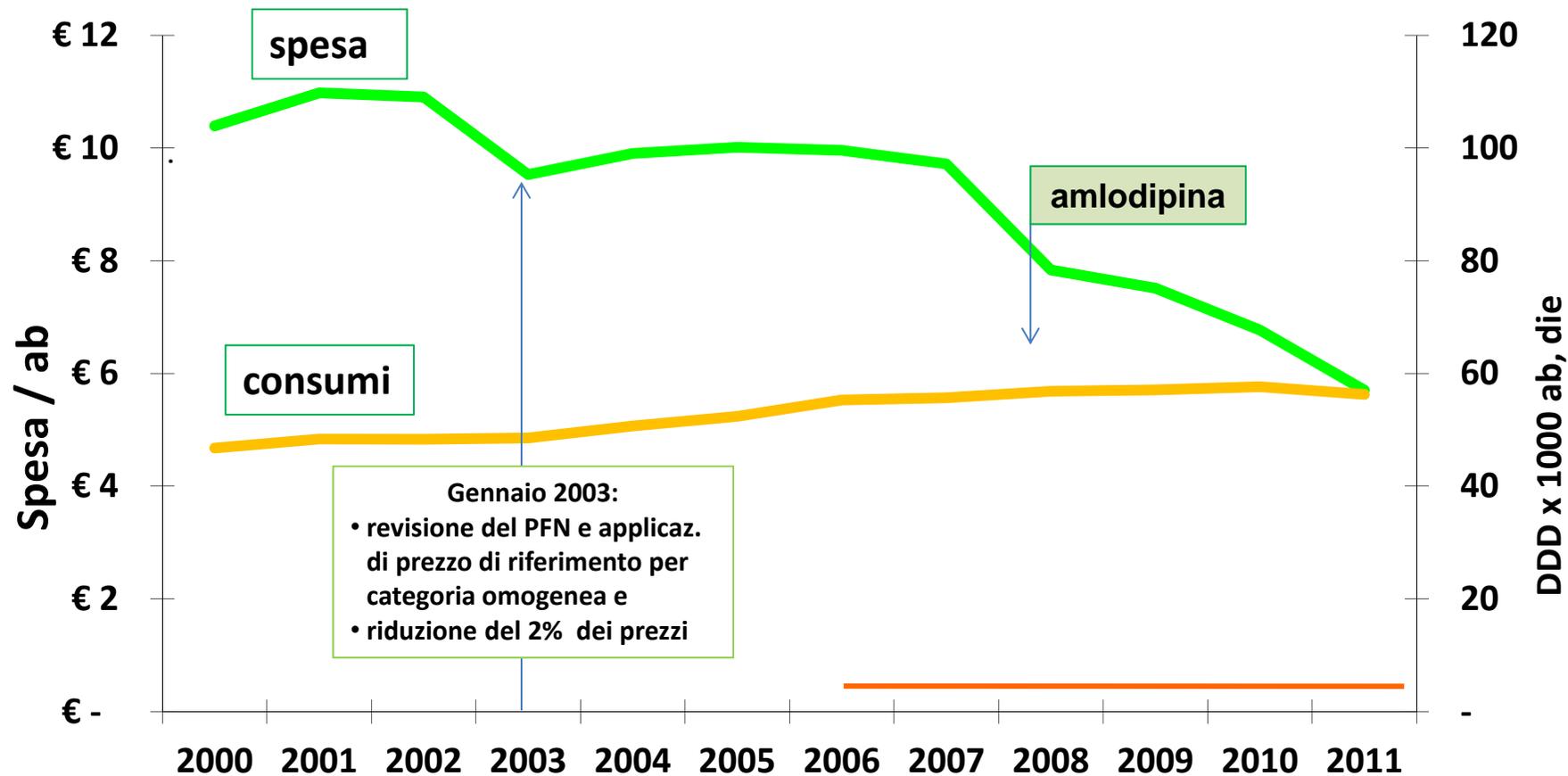


Beta bloccanti - andamento della spesa e dei consumi



2005 scade il brevetto per:
Metoprololo, atenololo, carvedilolo

Calcio antagonisti (diidro) andamento di spesa e consumi 2000-2011



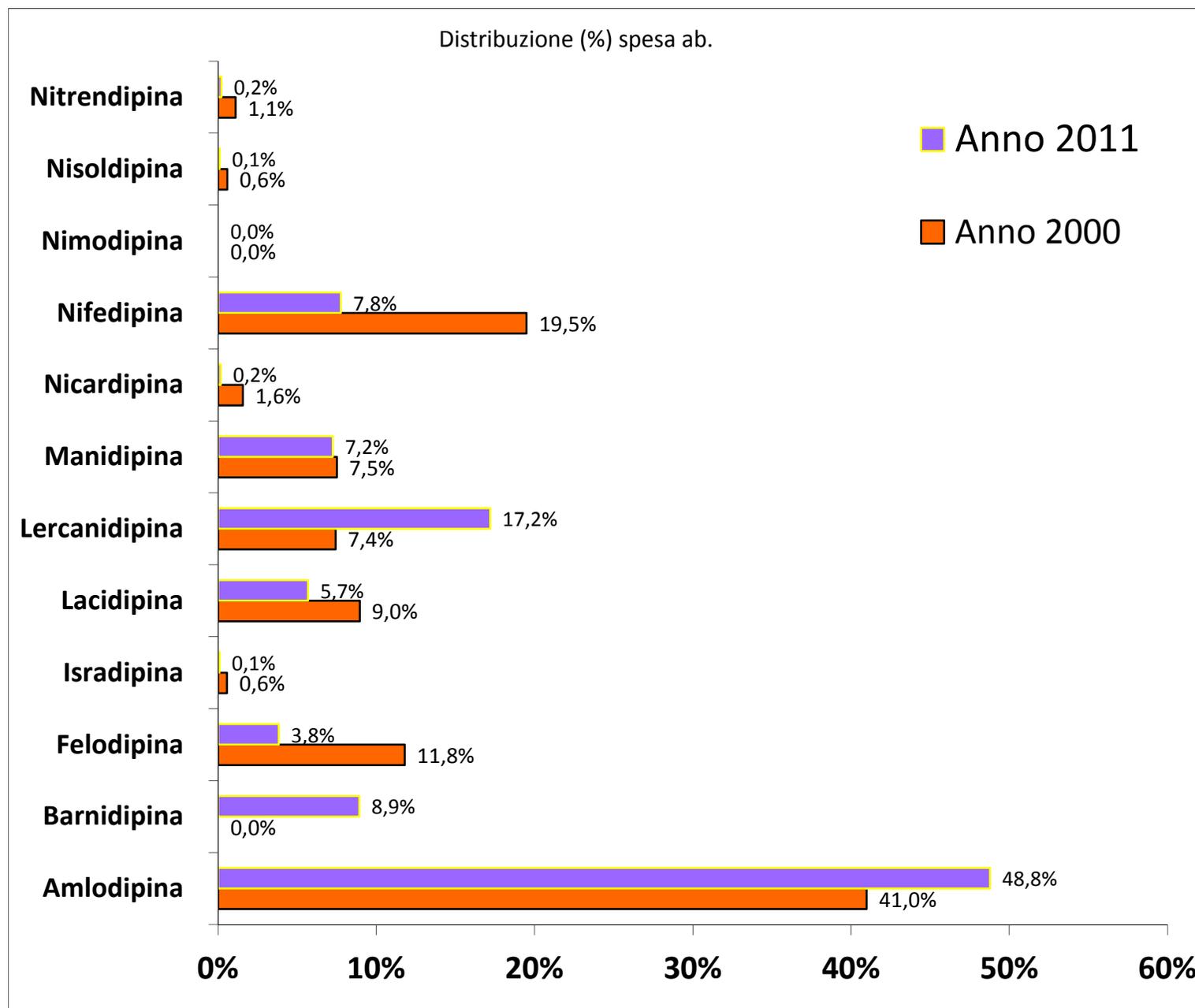
2005 sono scaduti i brevetti per **nicardipina** e **nifedipina**

2008: **amlodipina** e **felodipina**

2010: **lercanidipina**

2011: **lacidipina** e **manidipina**

Calcio antagonisti (diidro) distribuzione % della spesa nella classe 2011 vs 2000



I **reali** determinanti

del cambiamento nella prescrizione dei **farmaci CV**

- ➡ la perdita del brevetto
- ➡ l'arrivo di nuovi farmaci/nuove indicazioni
- ➡ Le note AIFA

Quando verrà il turno
dell'uso appropriato???

Grazie per l'attenzione