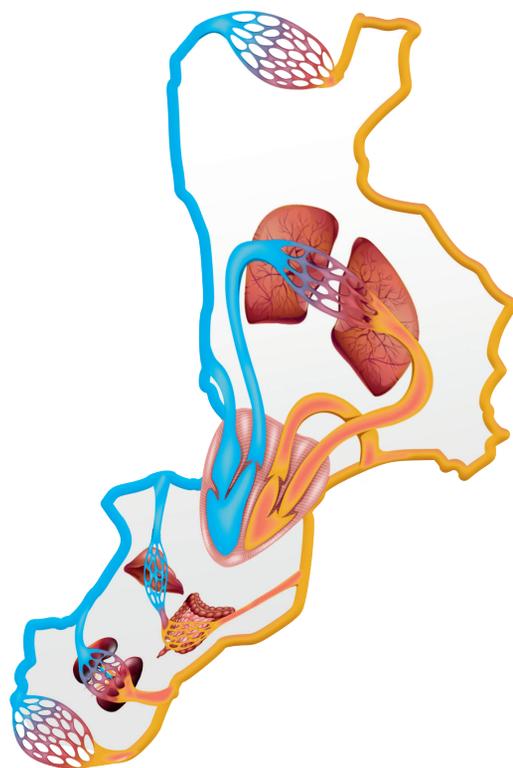


VOL 12 / ANNO 2017 / PAG 47-58

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi della spesa in area cardiovascolare presso la Regione Calabria: i risultati dello studio FELLOW (La Farmaco-Economia del Trattamento delle LDL Ospedale-Territorio Network)



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)

**Direttore Responsabile**  
Marta Vinci

**Project Assistants**  
Ersilia Miglioli  
M. Chiara Valentino

**Editor-in-Chief**  
Giorgio L. Colombo

**Editorial Board**

Alberto Aronica	Maurizio Manto
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Mauro Caruggi	Martino Recchia
Davide Croce	Edgardo Somigliana
Mauro De Rosa	Enrico Torre
Sergio Di Matteo	Elena Varin
Franco Maggiolo	Pierluigi Viale

#### Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2017

Volume n. 12 / 2017 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Analisi della spesa in area cardiovascolare presso la Regione Calabria: i risultati dello studio FELLOW (La Farmaco-Economia del Trattamento delle LDL Ospedale-Territorio Network)

R. Ceravolo<sup>1</sup>, A. Battaglia<sup>2</sup>, A. Scuteri<sup>3</sup>, T. Guerra<sup>4</sup>, S. Pirrò<sup>5</sup>, G. L. Colombo<sup>6</sup>, S. Di Matteo<sup>7</sup>, M. Oselin<sup>7</sup>, G. M. Bruno<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Emodinamica e Cardiologia Interventistica A.O. "Pugliese-Ciaccio" Catanzaro

<sup>2</sup> Responsabile Associazione MEDIASS

<sup>3</sup> Unità Complessa Cure Primarie Borgia, ASP Catanzaro

<sup>4</sup> Unità Complessa Cure Primarie di Catanzaro

<sup>5</sup> Unità Complessa Cure Primarie di Soverato

<sup>6</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

<sup>7</sup> S.A.V.E. S.r.l. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

## ABSTRACT

### INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari sono indotte prevalentemente dal processo aterosclerotico. L'ipercolesterolemia rappresenta un ruolo chiave nella patogenesi dell'aterosclerosi, pertanto il trattamento dei pazienti dislipidemici è uno dei pilastri della terapia preventiva sia primaria che secondaria. Tuttavia, poco ancora si sta facendo per trattare adeguatamente le LDL (lipoproteine a bassa densità). La necessità di trattare le LDL è, oltretutto, diventata drammaticamente importante alla luce dei recenti dati scaturiti dallo studio IMPROVE-IT che coniuga con dati incontrovertibili che "lower is better".

### MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale, trasversale, retrospettivo (Studio FELLOW - La Farmaco-Economia del Trattamento delle LDL Ospedale-Territorio Network) al fine di valutare i corretti indicatori d'uso e di appropriatezza della terapia farmacologica in area cardiovascolare (dislipidemie e ipertensione) per stimare e controllare la spesa farmaceutica.

### RISULTATI

In generale la patologia ha dimostrato di avere una prevalenza femminile (53% degli assistiti). È emerso che, indipendentemente dalla severità della condizione pato-

logica, la maggioranza degli assistiti (69% della totalità dei pazienti) non viene trattata. Dal punto di vista economico è risultato che tra il trattare o meno un soggetto si ha una differenza significativa di spesa. Tale differenza di spesa è prettamente dovuta all'impiego dei farmaci ipolipemizzanti e viene controbilanciata da una riduzione di costi prestazionali quindi tradotta in una riduzione di eventi avversi a cui dovrà andare incontro il paziente. Al fine di confermare il trend presente in letteratura, nell'analisi delle prescrizioni dei farmaci ipolipemizzanti è stata scorporata la rosuvastatina dalla classe generale delle statine. Ad oggi le statine in monoterapia risultano essere il trattamento maggiormente impiegato. All'interno del focus realizzato sull'LDL è emerso che la maggior parte dei pazienti presenta livelli di LDL superiori al target terapeutico (70mg/dl). I farmaci maggiormente prescritti sono risultati essere le statine in monoterapia; la rosuvastatina ad alti dosaggi è stata impiegata in una netta minoranza degli assistiti; la combinazione di statina ed ezetimibe è stata utilizzata in media nel 7% dei pazienti.

#### CONCLUSIONI

Dal punto di vista economico, il maggiore impiego di farmaci in associazione rispetto a farmaci in monoterapia, può rivelarsi una scelta ottimale. Al fine di ottenere risparmi per il SSN sarebbe necessaria una maggiore incentivazione dell'uso delle associazioni, questa valutazione dimostra infatti che se venisse utilizzata una maggior quota di associazione, il SSN si gioverebbe di risorse incrementali non di poco conto, che potrebbero essere destinate al rimborso e all'impiego di terapie innovative.

## INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte e morbilità dei Paesi occidentali, nonostante i progressi che si sono verificati negli ultimi decenni nel trattamento e nella prevenzione; come illustrano le recenti proiezioni, la prevalenza di tali patologie è prevista rimanere stabile fino al 2020, ed è in continuo aumento anche nei nuovi Paesi in via di sviluppo, probabilmente a causa delle cattive abitudini degli occidentali e della scarsa consapevolezza del rischio cardiovascolare tra la popolazione.<sup>1-4</sup>

Le malattie cardiovascolari sono indotte prevalentemente dal processo aterosclerotico, il cui sviluppo è in gran parte condizionato da fattori di rischio modificabili quali ipertensione, metabolismo alterato di lipidi, diabete, fumo, vita sedentaria, obesità.<sup>4,5</sup>

Il ruolo chiave degli elevati livelli di colesterolo nella patogenesi dell'aterosclerosi è indubbio e, mentre alcuni dei fattori di rischio sopra citati possono essere prevenuti direttamente e trattati, la dislipidemia, ossia una condizione in cui vi è un alterato metabolismo dei lipidi, è difficilmente gestibile per due ragioni principali legate alla sua eziologia: 1) potrebbe instaurarsi a causa di una componente genetica/familiare, si parla quindi di dislipidemia familiare o primaria e 2) molte altre malattie extra-cardiache a relativamente alta incidenza e prevalenza possono andare a compromettere il controllo del valore dei lipidi; possibili cause possono essere fattori legati all'alimentazione, diabete mellito, ipotiroidismo, AIDS, malattia renale cronica, droga, abuso di alcol. In questo caso si parla di dislipidemia secondaria.<sup>6,7</sup>

Il trattamento dei pazienti dislipidemicici è divenuto pertanto uno dei pilastri della terapia preventiva sia primaria che secondaria. Tuttavia, mentre molta attenzione è stata posta ai livelli di colesterolemia totale e HDL (High Density Lipoproteins, lipoproteine ad alta densità), poco ancora si sta facendo per trattare adeguatamente le LDL (Low Density Lipoproteins, lipoproteine a bassa densità) nonostante le attuali Linee Guida internazionali suggeriscano l'abbassamento delle LDL come l'obietti-

vo principale della terapia per la prevenzione primaria e secondaria.<sup>8</sup> La necessità di trattare le LDL è, oltretutto, diventata una drammatica necessità alla luce dei recenti risultati scaturiti dallo studio IMPROVE-IT<sup>9</sup> che coniuga con dati incontrovertibili che "lower is better".

In Italia è stato stimato che circa il 29% della popolazione compresa nella fascia d'età 40-79 anni non è a target (valori di colesterolo LDL  $\leq 70$ mg/dl) rispetto alla propria classe di rischio e ben il 9,2% necessita di riduzioni oltre il 50% difficilmente raggiungibili attraverso le statine a basso dosaggio.<sup>10</sup>

In Calabria, con la collaborazione di 16 MMG è stata realizzata una survey di farmaco-utilizzazione dal titolo: Studio FELLOW - La Farmaco-Economia del Trattamento delle LDL Ospedale-Territorio Network, al fine di valutare corretti indicatori d'uso e di appropriatezza della terapia farmacologica in area cardiovascolare (dislipidemie e ipertensione) per stimare e controllare la spesa farmaceutica. È uno studio retrospettivo che si propone anche di comprendere quali sono state le strategie terapeutiche per trattare le dislipidemie e quali sono le spese dovute all'adozione di tali strategie.

## MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale, trasversale, retrospettivo, disegnato per analizzare la farmaco-utilizzazione dei trattamenti ipolipemizzanti in una coorte di pazienti assistiti dalle UCCP di Catanzaro e provincia, in un periodo di osservazione pari a 15 mesi. La valutazione è stata condotta sui risultati derivanti dall'incrocio di dati amministrativi e della medicina generale raccolti nella pratica clinica quotidiana reale e riassunti infine in un unico database. La data indice d'estrazione dei dati è quella del 18 giugno 2015.

I pazienti sono stati considerati eleggibili in funzione della rispondenza ad uno o più dei seguenti criteri di inclusione: età superiore a 18 anni, registrazione dei livelli plasmatici di colesterolo totale, trigliceridi e glucosio, prescrizione per farmaci ipolipemizzanti.

Per ogni paziente sono state estratte le seguenti in-

formazioni: data di nascita, sesso, valori di colesterolo totale, trigliceridi e glicemia, co-morbidità (diabete, ipertensione), ricoveri dovuti ad eventi cardiovascolari, eventuale trattamento ipolipemizzante.

La coorte degli assistiti era costituita complessivamente da 2.847 pazienti, la cui età media corrispondeva a 67 anni, con una percentuale di soggetti maschi del 47% (1.328 maschi vs 1.519 femmine). All'interno di questa coorte 1.404 pazienti sono risultati dislipidemic, 2.233 ipertesi e 877 diabetici; di questi ultimi, 381 soggetti sono anche dislipidemic. Nel periodo considerato si è registrata una frequenza di cardiopatia ischemica pari al 12,9% (367 pazienti), che è risultata essere l'evento maggiormente verificatosi; a seguire sono stati soggetti ad angina più infarto il 5,8% dei pazienti (166 pazienti), ad angioplastica coronarica lo 0,9% (27 pazienti), ad ictus lo 0,8% (24 pazienti), a sindrome coronarica lo 0,4% (11 pazienti), a bypass aortocoronarico lo 0,3% (8 pazienti), ad emorragia cerebrale lo 0,2% (7 pazienti) (Tabella 1).

Come riportato in Tabella 2, sulla base di valori cut-off pari a 220mg/dl per il colesterolo totale, 150mg/dl per i trigliceridi e 110mg/dl per la glicemia, è stato assunto di suddividere i soggetti in analisi in 3 macro-categorie: 1) pazienti gravi, aventi almeno due parametri su tre i cui valori superassero quelli cut-off; 2) pazienti moderatamente gravi, aventi solo un parametro su tre superante i valori cut-off; 3) pazienti non gravi, aventi tutti i parametri con valori inferiori alla soglia cut-off.

Per ogni paziente sono stati calcolati i costi medi delle prestazioni: tramite l'impiego dei valori dei DRG (Diagnosis-Related Groups) sono stati valorizzati dal pun-

**TABELLA 1**

Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti oggetto di indagine

	N	Frequenza
<b>Pazienti</b>	2.847	
<b>Età media (anni)</b>	67	
<b>Sesso</b>		
Maschi	1.328	47,0%
Femmine	1.519	53,0%
<b>Frequenza di</b>		
dislipidemia	1.404	49,3%
ipertensione	2.233	78,4%
diabete	877	30,8%
cardiopatia ischemica	367	12,9%
angina più infarto	166	5,8%
ictus	24	0,8%
sindrome coronarica	11	0,4%
emorragia cerebrale	7	0,2%
angioplastica coronarica	27	0,9%
bypass aortocoronarico	8	0,3%

to di vista economico le condizioni patologiche da cui è affetto l'assistito e gli eventi avversi a cui è andato incontro durante il periodo osservazionale. I diversi valori sono stati sommati sulla base del loro eventuale accadimento e si è andato così a determinare il costo medio dovuto alle prestazioni per paziente. In Tabella 3 sono elencati i DRG utilizzati ed il loro corrispondente importo.<sup>11</sup>

La terapia ipolipemizzante vede le statine come farmaco d'elezione, esse sono state definite come la terapia di prima linea nelle Linee Guida ESC/EAS 2016: le Linee Guida Internazionali sulla gestione delle dislipidemie.<sup>12</sup>

**TABELLA 2**

Criteri di suddivisione dei pazienti nelle 3 categorie

	Colesterolo totale (mg/dl)	Trigliceridi (mg/dl)	Glicemia (mg/dl)
Pazienti gravi	>220	>150	>110
	>220	>150	≤110
	>220	≤150	>110
	≤220	>150	>110
Pazienti moderatamente gravi	≤220	≤150	>110
	≤220	>150	≤110
	>220	≤150	≤110
Pazienti non gravi	≤220	≤150	≤110

**TABELLA 3**

Costi patologie ed eventi avversi a cui sono esposti i pazienti in analisi

Patologia/evento avverso	DRG	Costo
dislipidemia	299	€ 1.606,00
ipertensione	134	€ 963,00
diabete	470	€ 457,00
	294	€ 1.090,00
	131	€ 1.391,00
cardiopatía ischemica	470	€ 457,00
	133	€ 990,00
	143	€ 2.097,00
angina piú infarto	470	€ 457,00
	133	€ 990,00
	140	€ 1.870,00
ictus	015	€ 2.967,00
sindrome coronarica	470	€ 457,00
	140	€ 1.870,00
emorragia cerebrale	014	€ 3.891,00
angioplastica coronarica	467	€ 652,00
bypass aortocoronarico	467	€ 652,00

Questa classe di farmaci esercita un'azione ipocolesterolemizzante attraverso l'inibizione dell'Idrossi-Metil-Glutaryl Coenzima A reductasi (HMG CoA-reductasi), enzima limitante la velocità di conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A ad acido mevalonico, precursore degli steroli, incluso il colesterolo; in questo modo riduce i livelli di LDL, aumenta quelli di HDL e riduce i lipidi.<sup>13</sup> Le stesse Linee Guida indicano come terapia di seconda linea, in caso di scarsa risposta o mancata aderenza alle statine, una terapia di combinazione: si associa ezetimibe alla statina. L'ezetimibe è un farmaco con un meccanismo d'azione complementare a quello delle statine dal momento che va a ridurre l'assorbimento del colesterolo esogeno a livello dell'enterocita determinando una riduzione ulteriore di circa il 20% del colesterolo LDL rispetto alla monoterapia con statine.<sup>14</sup>

Dal database sono state estratte tutte le tipologie di principi attivi che sono stati somministrati ai pazienti. Appartenenti alla classe delle statine sono risultati essere simvastatina nei dosaggi da 10mg, 20mg e 40mg; lovastatina nei dosaggi da 20mg e 40mg; pravastatina nei dosaggi da 20mg e 40mg; fluvastatina nel dosag-

gio da 40mg; atorvastatina nei dosaggi da 10mg, 20mg, 40mg e 80mg; rosuvastatina nei dosaggi da 5mg, 10mg, 20mg e 40mg. I farmaci impiegati in combinazione sono stati simvastatina+ezetimibe nei dosaggi 10mg/10mg, 10mg/20mg, 10mg/40mg. Come rappresentato nella tabella in appendice A, per ogni specialità medicinale sono stati individuati la posologia media tramite il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ed il prezzo al pubblico tramite Gazzetta Ufficiale.<sup>15</sup> Attraverso il numero di compresse presenti in ogni confezione sono stati determinati i costi giornalieri dei farmaci che poi, moltiplicati per la corrispettiva posologia media e per 365 giorni, essendo il trattamento ipolipemizzante una terapia continuativa cronica, hanno permesso di calcolare i costi annui.

Nell'analisi effettuata, nell'andare a determinare i costi annuali per paziente dovuti ai trattamenti farmacologici si sono calcolati i costi annui per paziente sulla base dei farmaci che sono stati loro somministrati nel periodo di osservazione e si è quindi definito il costo medio per paziente.

## RISULTATI

La suddivisione dei pazienti in analisi nelle 3 categorie ha permesso di evidenziare che la maggior parte dei pazienti, il 49%, non sono gravi; a seguire il 38% di essi sono moderatamente gravi e solo il restante 13% risulta grave. In generale la patologia ha dimostrato di avere una prevalenza femminile: il 53% degli assistiti è rappresentato da femmine; questi dati risultano peraltro in linea con quelli presentati dal Rapporto OsMed 2015<sup>16</sup> secondo il quale la patologia dislipidica in Italia ha una prevalenza superiore nelle donne (16,5%) rispetto agli uomini (15,4%). Sono stati considerati come trattati tutti quei soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci ipolipemizzanti nel periodo in esame ed è emerso che, indipendentemente dalla severità della condizione patologica, la maggioranza degli assistiti non viene trattata. Si tratta inoltre di un tasso importante: il 69% della totalità dei pazienti oggetto di indagine non viene trattato. (Tabella 4)

**TABELLA 4**

Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti suddivisi nelle tre categorie

	Numero pazienti				TOTALE	% sul totale
	Trattati		Non trattati			
<b>Pazienti Gravi</b>	98	26%	277	74%	375	13%
Età media	65		65		65	
Sesso						
Maschi	52	53%	133	48%	185	
Femmine	46	47%	144	52%	190	
<b>Pazienti moderatamente gravi</b>	320	30%	750	70%	1070	38%
Età media	66		66		66	
Sesso						
Maschi	152	48%	376	50%	528	
Femmine	168	53%	374	50%	542	
<b>Pazienti non gravi</b>	457	33%	945	67%	1402	49%
Età media	67		68		68	
Sesso						
Maschi	193	42%	422	45%	615	
Femmine	264	58%	523	55%	787	
<b>TOTALE</b>	875	31%	1972	69%	2847	

Dal punto di vista economico emerge che tra il trattare o meno un soggetto si ha una differenza significativa di spesa: la terapia farmacologica comporta complessivamente un aumento dei costi totali pari al +4% nel caso dei pazienti gravi, +5,8% nel caso dei pazienti moderatamente gravi, +10,6% nel caso dei pazienti non gravi. È importante però evidenziare che questo aumento di spesa è prettamente dovuto all'impiego dei farmaci ipolipemizzanti dal momento che, come illustrato in Tabella 5, il costo delle prestazioni nei pazienti trattati viene ridotto rispettivamente del -6,5%, -5,9% e -2,3% nelle tre categorie. Si può quindi affermare che l'aumento della spesa totale venga controbilanciato da una riduzione di costi prestazionali quindi tradotta in una riduzione di eventi avversi a cui dovrà andare incontro il paziente, di conseguenza quest'ultimo potrà godere di una migliore qualità della vita.

Nell'analisi delle prescrizioni dei farmaci ipolipemizzanti si è volutamente scorporata la rosuvastatina dalla classe generale delle statine per due motivi sostanziali: in primo luogo si è voluto far emergere l'anomalia per cui nonostante la rosuvastatina a bassi dosaggi (5mg e

10mg) abbia valide alternative terapeutiche a brevetto scaduto come atorvastatina e simvastatina, venga comunque ampiamente prescritta: è risultato infatti che da sola essa rappresenti l'11% dei farmaci impiegati nei pazienti gravi, il 16% di quelli somministrati nei pazienti moderatamente gravi ed il 15% di quelli usati nei pazienti non gravi. In media risulta perciò che, rispetto al totale dei pazienti trattati con rosuvastatina, l'87% sia in trattamento con rosuvastatina a bassi dosaggi. In secondo luogo si è voluto evidenziare quanto gli alti dosaggi delle statine siano scarsamente impiegati nella pratica clinica: essi ricoprono soltanto il 2% delle prescrizioni in tutte e tre le categorie di assistiti. Questo trend conferma quanto presente in letteratura: una ridotta tollerabilità nel lungo termine del trattamento con statine ad alto dosaggio che comporta lo sviluppo di effetti collaterali, soprattutto mialgie, che si traducono poi nella riduzione del dosaggio del farmaco o nella vera e propria interruzione della terapia.<sup>17</sup> Risultano infatti intolleranti alle statine circa il 10% di soggetti trattati.<sup>18,19,20</sup>

La Tabella 6 mostra che le statine in monoterapia sono ad oggi il trattamento maggiormente impiegato: 79%

**TABELLA 5**

Costo annuo dei pazienti suddivisi nelle tre categorie

	Costo pazienti non trattati		Costo pazienti trattati	
	Costo prestazioni = Costo totale	Costo farmaci	Costo prestazioni	Costo totale
Pazienti gravi	€ 2.300,00	€ 242,00	€ 2.151,00	€ 2.393,00
Pazienti moderatamente gravi	€ 2.040,00	€ 238,00	€ 1.920,00	€ 2.158,00
Pazienti non gravi	€ 1.767,00	€ 227,00	€ 1.727,00	€ 1.954,00

**TABELLA 6**

Quote di utilizzo dei farmaci ipolipemizzanti nei pazienti in analisi

	Utilizzo farmaci			
	Statine a brevetto scaduto	Rosuvastatina 5mg/10mg	Rosuvastatina 20mg/40mg	Associazioni con ezetimibe
Pazienti gravi	79%	11%	2%	9%
Pazienti moderatamente gravi	76%	16%	2%	6%
Pazienti non gravi	77%	15%	2%	6%

nei pazienti gravi, 76% nei pazienti moderatamente gravi e 77% nei pazienti non gravi. Soltanto al 9% dei soggetti gravi e al 6% di quelli moderatamente e non gravi viene somministrata la combinazione di simvastatina ed ezetimibe.

Nel recente studio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)<sup>21</sup> è stato dimostrato che impiegando la combinazione di statina ed ezetimibe si possono ridurre i livelli di colesterolo LDL anche al di sotto dei target stabiliti dalle Linee Guida internazionali (LDL<70mg/dl per i pazienti con rischio cardiovascolare): il beneficio clinico che apporta tale combinazione permette di abbassare l'LDL a 54mg/dl, perciò molto al di sotto del valore di 70mg/dl che verrebbe raggiunto trattando ad esempio con simvastatina in monoterapia.

Da ciò deriva poi il risultato più significativo: alla progressiva riduzione dei livelli di LDL si associa una progressiva riduzione dell'incidenza di eventi cardiovas-

colari (-6,4%); il rischio di infarto si abbassa del 13%, quello di ictus del 14%, quello di ictus ischemico del 21%.

Sulla base dei risultati emersi dallo studio IMPROVE-IT, in cui si è quindi confermata la teoria del "lower is better", cioè più bassi sono i valori di LDL, migliore è la prognosi del paziente, si è voluto realizzare un focus sull'LDL estraendo dal database i dati sui pazienti in cui erano stati registrati i parametri di lipoproteine a bassa densità. Gli assistiti sono stati suddivisi in due gruppi: pazienti con valori di LDL>70mg/dl e pazienti con valori di LDL≤70mg/dl. Sono state quindi eseguite le stesse valutazioni dei tre gruppi precedenti. Come mostrato in Tabella 7, è emerso che la maggior parte dei pazienti (N=730) presenta livelli di LDL superiori al target terapeutico (70mg/dl); solo 104 pazienti hanno valori ottimali ma ciò grazie soprattutto al trattamento con farmaci ipolipemizzanti: l'81% di essi infatti viene trattato farmacologicamente.

La Tabella 8 presenta la distribuzione delle distanze

**TABELLA 7**

Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti suddivisi nei due gruppi sulla base dei valori di LDL

	Numero pazienti				
	Trattati		Non trattati	TOTALE	
LDL > 70mg/d	295	40%	435	60%	730
LDL ≤ 70mg/d	84	81%	20	19%	104

dal target (DdT), che nel nostro caso è pari a un valore di LDL di 70mg/dl, in classi del 5% tra i 730 pazienti aventi parametri superiori al target e i 104 assistiti non a target terapeutico. Percentuali consistenti necessitano di cali significativi della colesterolemia LDL: avendo una distanza dal target superiore al 50%, il 38,2% dei soggetti deve dimezzare il proprio livello di LDL. Il 70% dei pazienti, inoltre, dista dal proprio target terapeutico più del 20% e difficilmente tale gap potrà perciò essere compensato con interventi di natura non farmacologica.

È stato poi realizzato un focus esaminando soltanto i pazienti trattati: in Tabella 9 viene mostrato come le distanze dal target si distribuiscano, in classi del 5%, tra i 379 pazienti in trattamento nell'analisi e tra i 295 soggetti trattati non a target. Rispetto alla totalità dei pazienti (834) la situazione appare migliore. Pur rimanendo una percentuale consistente, in questo caso il 23,7% dei soggetti in trattamento necessita il dimezzamento della propria LDL avendo una distanza dal target superiore al 50%. La percentuale degli assistiti che dista

dal proprio target terapeutico più del 20% qui è invece scesa al 54,4%.

Analizzando la situazione dal punto di vista monetario, come prima cosa emerge che trattando il paziente, sia che si ottenga esito negativo (LDL>70mg/dl) sia che si ottenga esito positivo (LDL≤70mg/dl), si incorre in costi maggiori: €1.923 vs €2.124 e €1.999 vs €2.115 rispettivamente (Tabella 10). Il delta tra le due popolazioni rimane comunque molto sottile e scorporando il solo costo del farmaco si ha un risparmio sul costo degli eventi avversi.

Come si evince dalla Tabella 11, in entrambi i gruppi di pazienti i farmaci maggiormente prescritti sono risultati essere le statine in monoterapia. La rosuvastatina ad alti dosaggi è stata impiegata in una netta minoranza degli assistiti: rispetto al totale dei farmaci impiegati, essa è stata somministrata nell'1% e nel 3% rispettivamente dei pazienti con valori di LDL superiori e inferiori al cut-off. Rispetto al totale dei pazienti trattati con rosuvastatina, l'8% di quelli con LDL>70mg/dl ed il 15% di

## TABELLA 8

Distribuzione delle distanze dal Target (DdT) per la colesterolemia LDL, in classi del 5%

	Numerosità pazienti	Percentuale sul totale	Percentuale sui "non a target"	Percentuale cumulata
	<5,00	25	3,0%	3,4%
	5,00-9,99	33	4,0%	7,9%
	10,00-14,99	39	4,7%	13,3%
	15,00-19,99	47	5,6%	19,7%
	20,00-24,99	63	7,6%	28,4%
	25,00-29,99	39	4,7%	33,7%
	30,00-34,99	40	4,8%	39,2%
	35,00-39,99	39	4,7%	44,5%
<b>DdT</b>	40,00-44,99	47	5,6%	51,0%
	45,00-49,99	39	4,7%	56,3%
	50,00-54,99	41	4,9%	61,9%
	55,00-59,99	29	3,5%	65,9%
	60,00-64,99	39	4,7%	71,2%
	65,00-69,99	32	3,8%	75,6%
	70,00-74,99	26	3,1%	79,2%
	75,00+	152	18,2%	100,0%
	<b>Totale</b>	730	87,5%	100,0%
<b>A target</b>		104	12,5%	
<b>Totale</b>		834	100,0%	

**TABELLA 9**

Distribuzione delle distanze dal Target (DdT) per la colesterolemia LDL, in classi del 5%, dei pazienti trattati

	Numerosità pazienti trattati	Percentuale sul totale	Percentuale sui "non a target"	Percentuale cumulata
	<5,00	16	4,2%	5,4%
	5,00-9,99	22	5,8%	12,9%
	10,00-14,99	27	7,1%	22,0%
	15,00-19,99	24	6,3%	30,2%
	20,00-24,99	35	9,2%	42,0%
	25,00-29,99	23	6,1%	49,8%
	30,00-34,99	14	3,7%	54,6%
	35,00-39,99	13	3,4%	59,0%
<b>DdT</b>	40,00-44,99	21	5,5%	66,1%
	45,00-49,99	10	2,6%	69,5%
	50,00-54,99	14	3,7%	74,2%
	55,00-59,99	5	1,3%	75,9%
	60,00-64,99	14	3,7%	80,7%
	65,00-69,99	9	2,4%	83,7%
	70,00-74,99	7	1,8%	86,1%
	75,00+	41	10,8%	100,0%
	<b>Totale</b>	295	77,8%	100%
<b>A target</b>		84	22,2%	
<b>Totale</b>		379	100,0%	

**TABELLA 10**

Costo annuo dei pazienti suddivisi nei due gruppi sulla base dei valori di LDL

	Costo pazienti non trattati		Costo pazienti trattati	
	Costo prestazioni = Costo totale	Costo farmaci	Costo prestazioni	Costo totale
LDL > 70mg/d	€ 1.923,00	€ 234,00	€ 1.890,00	€ 2.124,00
LDL ≤ 70m g/d	€ 1.999,00	€ 235,00	€ 1.880,00	€ 2.115,00

**TABELLA 11**

Quote di utilizzo dei farmaci ipolipemizzanti nei pazienti in analisi

	Utilizzo farmaci			
	Statine a brevetto scaduto	Rosuvastatina 5mg/10mg	Rosuvastatina 20mg/40mg	Associazioni con ezetimibe
LDL > 70mg/d	82%	11%	1%	6%
LDL ≤ 70m g/d	71%	17%	3%	8%

coloro aventi LDL ≤ 70mg/dl sono risultati in trattamento con rosuvastatina ad alti dosaggi. La combinazione di statina ed ezetimibe è stata utilizzata in percentuale maggiore nei pazienti in cui poi si sono riscontrati livelli di LDL inferiori rispetto ai target terapeutici, a conferma di quanto affermato dallo studio IMPROVE-IT.

## DISCUSSIONE

Dal punto di vista economico, il maggiore impiego di farmaci in associazione rispetto a farmaci in monoterapia, può rivelarsi una scelta ottimale. Si rende pertanto necessario attivare, anche nel contesto italiano, degli studi più approfonditi sul tema dell'efficacia delle

terapie croniche nei pazienti, soprattutto alla luce delle necessità urgenti di contenimento della spesa pubblica.

Accanto a queste importanti osservazioni, dobbiamo però considerare alcuni limiti presenti in questo lavoro. Innanzitutto le variabili cliniche considerate potrebbero non essere complete per definire il campione; ad esempio non sono stati considerati la familiarità, la storia clinica del paziente e gli stili di vita. Ciò non ha inoltre permesso di suddividere i pazienti in base alla nota 13 AIFA che classifica gli assistiti sulla base del rischio cardiovascolare: nel database non erano state inserite le rilevazioni della pressione arteriosa, uno dei parametri fondamentali per stilare il rischio CV. Solo per il 29% del totale dei pazienti in analisi erano disponibili rilevazioni del parametro C-LDL. La numerosità campionaria e il tempo di osservazione potrebbero inoltre essere al momento limitate, soprattutto se consideriamo l'importanza delle patologia oggetto di questa rilevazione. La simulazione farmacoeconomica rende tuttavia ancora più evidente la necessità di proseguire

verso una maggiore incentivazione dell'uso delle associazioni; in questo modo si potrebbero raggiungere risparmi per il SSN. Questa valutazione dimostra che se venisse utilizzata una maggior quota di associazione, il SSN si gioverebbe di risorse incrementali non di poco conto, che potrebbero essere destinate al rimborso e all'impiego di terapie innovative. Nel lungo periodo, infatti, l'introduzione di una percentuale crescente nella prescrizione da parte del medico di farmaci ipolipemizzanti in combinazione, comporta risparmi diretti e indiretti per il SSN e per il cittadino che, in ultima istanza, libera risorse da investire maggiormente nella ricerca e nell'innovazione.

**Si ringraziano per il contributo alla compilazione dei DB i seguenti centri e loro collaboratori:**

- » Unità Complessa Cure Primarie Borgia, ASP Catanzaro: Dott. M. Falbo, Dott. R. Guerrieri, Dott.ssa M. Notaro, Dott. G Passafari;
- » Associazione MEDIASS: F. Bellini, V. Capilupi, I. Fera, A. Greco, F. Moniaci, G. Nanci, C. Rossi.

**CONFLITTO DI INTERESSI**

Questo lavoro è stato condotto grazie al contributo economico incondizionato di MSD. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse relativi al contenuto del presente articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. *Lancet*. 2002;360:1347-1360.
3. Sharma M, Ganguly NK. Premature coronary artery disease in Indians and its associated risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1:217-225.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
5. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40:195-211.
6. Qi Q, Liang L, Doria A, Hu FB, Qi L. Genetic predisposition to dyslipidemia and type 2 diabetes risk in two prospective cohorts. *Diabetes*. 2012;61:745-752.
7. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110:823-825.
8. Catapano et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. Epub 2016 Aug 27.
9. Cannon et al., Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *NEJM* June 3, 2015.
10. Poli et al. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2015; 6 (1): e-pub 26 Gennaio.
11. <http://www.e-drg.it/>
12. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/08/26/eurheartj.ehw272.full.pdf>.
13. du Souich et al. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther*. 2017 Feb 14. pii: S0163-7258(17)30043-8. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029.
14. Corsini. La terapia di combinazione nelle dislipidemie. Report dell'VIII Congresso Nazionale SITeCS.
15. *Gazzetta Ufficiale*, aggiornata al 06/2016. <http://www.gazzettaufficiale.it/>
16. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMed\\_2015\\_\\_AIFA.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015__AIFA.pdf).
17. Colivicchi F, *Eur Heart J* 2013; 34 (abst.suppl.):164.
18. Zhang H et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study *Ann Intern Med*, 158 (2013), pp. 526-534.
19. Ahmad Zahid Statin intolerance *Am J Cardiol* 2014;113:1765e1771.
20. Perrone et al. *Giornale Italiano di cardiologia* 2015 vol 16;44-51.
21. Spinar et al. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitr Lek*. 2014 Dec;60(12):1095-101.

## APPENDICE A

Tabella dei Costi dei farmaci somministrati ai pazienti in analisi

Farmaco	Posologia media	Confezione	Prezzo al pubblico	Costo die	Costo annuo
simvastatina 10mg	1 cpr/die	10 mg 20 cpr riv.	€ 2,12	€ 0,11	€ 38,69
simvastatina 20mg	1 cpr/die	20 mg 28 cpr riv.	€ 6,23	€ 0,22	€ 81,21
simvastatina 40mg	1 cpr/die	40 mg 28 cpr riv.	€ 9,76	€ 0,35	€ 127,23
lovastatina 20mg	2 cpr/die	20mg 20 cpr	€ 17,00	€ 1,70	€ 620,50
lovastatina 40mg	1 cpr/die	40 mg 10 cpr	€ 8,50	€ 0,85	€ 310,25
pravastatina 20mg	1 cpr/die	20 mg 10 cpr	€ 2,60	€ 0,26	€ 94,90
pravastatina 40mg	1 cpr/die	40 mg 14 cpr	€ 6,65	€ 0,48	€ 173,38
fluvastatina 40mg	1 cps/die	40 mg 14 cps	€ 11,56	€ 0,83	€ 301,39
atorvastatina 10mg	1 cpr/die	10 mg 30 cpr	€ 5,12	€ 0,17	€ 62,29
atorvastatina 20mg	1 cpr/die	20 mg 30 cpr	€ 9,36	€ 0,31	€ 113,88
atorvastatina 40mg	1 cpr/die	40 mg 30 cpr	€ 11,23	€ 0,37	€ 136,63
atorvastatina 80mg	1 cpr/die	80 mg 30 cpr	€ 15,27	€ 0,51	€ 185,79
rosuvastatina 5mg	1 cpr/die	5 mg 28 cpr	€ 26,31	€ 0,94	€ 342,97
rosuvastatina 10mg	1 cpr/die	10 mg 28 cpr	€ 31,99	€ 1,14	€ 417,01
rosuvastatina 20mg	1 cpr/die	20 mg 28 cpr	€ 48,38	€ 1,73	€ 630,67
rosuvastatina 40mg	½ cpr/die	40 mg 28 cpr	€ 50,40	€ 0,90	€ 328,50
ezetimibe 10mg	1 cpr/die	10 mg 30 cpr	€ 55,44	€ 1,85	€ 674,52
inegy 10mg/10mg	1 cpr/die	10mg/10mg 30 cpr	€ 60,02	€ 2,00	€ 730,24
inegy 10mg/20mg	1 cpr/die	10mg/20mg 30 cpr	€ 62,53	€ 2,08	€ 760,78
inegy 10mg/40mg	1 cpr/die	10mg/40mg 30 cpr	€ 64,55	€ 2,15	€ 785,36
vytorin 10mg/10mg	1 cpr/die	10mg/10mg 30 cpr	€ 60,02	€ 2,00	€ 730,24
vytorin 10mg/20mg	1 cpr/die	10mg/20mg 30 cpr	€ 62,53	€ 2,08	€ 760,78
vytorin 10mg/40mg	1 cpr/die	10mg/40mg 30 cpr	€ 64,55	€ 2,15	€ 785,36
goltor 10mg/20mg	1 cpr/die	10m/20mg 30cpr	€ 62,53	€ 2,08	€ 760,78





STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)