

Posizione della SIMG Puglia nei confronti della prescrivibilità dei farmaci a base di omega-3 nel paziente infartuato



Gaetano D'Ambrosio¹, Ignazio Grattagliano²

¹ Segretario SIMG BT e Segretario SIMG Puglia; ² Segretario SIMG Bari

Il servizio farmaceutico della ASL di Bari ha recentemente inviato a tutti i Distretti e per loro tramite ai medici di medicina generale (MMG) una nota (n. 34798 del 6/2/2019) sull'utilizzo dei farmaci a base di acidi grassi omega-3 che si conclude con un generico invito a "porre in essere comportamenti prescrittivi conformi alle nuove evidenze scientifiche e ispirati ai principi di appropriatezza ai fini di un loro utilizzo sicuro ed efficace".

Dal testo della nota si comprende che si tratta di un invito a **non prescrivere** farmaci a base di omega-3 nei soggetti post-infartuati, come invece previsto dalla nota AIFA n. 94¹, e di lasciare invariato il loro utilizzo come ipolipemizzanti, previsto dalla nota AIFA n. 13².

La nota del servizio farmaceutico si presta ad indubbie considerazioni di carattere scientifico, farmacologico e normativo.

Evidenze scientifiche

L'utilizzo degli omega-3 nel paziente post-infartuato si basa sui risultati dello studio GISSI-prevenzione, pubblicato nel 1999 su *Lancet*³ e, nella sua estensione a 42 mesi, nel 2002 su *Circulation*⁴, che ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità e, soprattutto, della morte improvvisa, già evidente dopo i primi 4 mesi di trattamento. Il beneficio è stato verosimilmente ascrivito all'azione del farmaco come stabilizzante delle membrane cellulari e della funzione endoteliale che si traduce in una minore incidenza di aritmie potenzialmente fatali. Studi più recenti documenterebbero effetti

positivi degli omega-3 anche nella prevenzione dello scompenso cardiaco attraverso meccanismi agenti sul rimodellamento ventricolare e sulla capacità funzionale cardiaca nel post-infarto⁵.

Nel 2016, uno studio multicentrico, pubblicato sull'*American Journal of Cardiology*⁶, condotto sui database amministrativi di cinque aziende sanitarie italiane, ha documentato, in condizioni di "real life", una riduzione del 24% della mortalità totale e del 35% del re-infarto nei pazienti dimessi con diagnosi di infarto miocardico acuto e trattati con omega-3. Questo studio osservazionale sembra quindi confermare nella pratica clinica l'efficacia del trattamento con omega-3 nel post-infarto già documentata dallo studio GISSI-prevenzione in condizioni sperimentali.

Nel luglio 2018 è stata pubblicata una revisione *Cochrane*⁷, comprendente 79 trial clinici controllati per un totale di oltre 100.000 partecipanti, che non ha evidenziato effetti significativi della supplementazione di omega-3 nei confronti dei principali outcome cardiovascolari (CV). È verosimile che a questa pubblicazione faccia riferimento il documento della ASL Bari quando afferma che "... revisioni sistematiche successive hanno concluso che 'tali benefici non sono stati confermati in studi randomizzati e controllati più recenti'".

A tal proposito occorre tuttavia considerare che la suddetta revisione *Cochrane* ha preso in considerazione un insieme di studi molto eterogenei tra loro che riguardavano pazienti in prevenzione primaria e seconda-

ria e varie forme e dosaggi di supplementazione di omega-3, dalla somministrazione di preparati farmaceutici all'uso di cibi arricchiti o semplicemente di consigli dietetici. Gli autori concludono che non vi sono evidenze sull'efficacia a lungo termine della supplementazione con omega-3 sulla salute CV. È ammissibile commentare che una affermazione generica di questo tipo non esclude che gli omega-3, utilizzati come farmaci, ovvero con precise posologie e su particolari categorie di pazienti, possano invece produrre risultati clinicamente rilevanti oltre che statisticamente significativi. Infine, la presenza di alcuni limiti connessi alla numerosità campionaria, alla potenza degli studi ed alla durata del follow-up non consente ad oggi di trarre considerazioni conclusive sull'argomento.

A riprova di ciò giungono del tutto recentemente i risultati dello studio "REDUCE-IT", pubblicato nel gennaio 2019 sul *New England Journal of Medicine*⁸, che ha documentato una riduzione del 25% degli eventi CV in oltre 8000 pazienti ad alto rischio, con livelli di trigliceridi > 150 mg/dl, trattati con 4 g/die di acido eicosapentaenoico (EPA), e già riceventi statine fino ad ottenere livelli di LDL < 100 mg/dl. Questo studio non aggiunge evidenze a favore dell'efficacia degli omega-3 nel post-infarto ma rinforza l'ipotesi che queste sostanze, utilizzate come farmaci, possono determinare significativi benefici in ambito CV.

Aspetti farmacologici

La prevenzione secondaria CV consiste in

un approccio clinico-diagnostico-terapeutico rivolto a pazienti che hanno subito patologie CV, quali un infarto miocardico acuto, un ictus o interventi di rivascularizzazione miocardica chirurgica (CABG) o percutanea (PTCA) e si prefigge di prevenire nuovi eventi che potrebbero essere letali o altamente invalidanti per la qualità di vita futura del paziente. In base alle evidenze scientifiche della letteratura internazionale, l'AIFA ha pubblicato la Nota n. 94 con la quale si autorizza la rimborsabilità per i farmaci contenenti omega-3 nei seguenti casi:

- sindrome coronarica acuta con soprasslivellamento del tratto ST con presenza di: soprasslivellamento del tratto ST di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di recente (< 24 ore) insorgenza e alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico;
- sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST con presenza di alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico.

La prescrizione è a carico del SSN per i pazienti sottoposti a ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST o per coloro che hanno sofferto di tali patologie nei precedenti 90 giorni.

La nota AIFA 94 ribadisce altresì che, poiché l'incidenza di morte improvvisa è influenzata dalla frazione di eiezione ed è maggiore nei primi mesi dopo l'episodio acuto, la rimborsabilità degli omega-3 va riconosciuta ai pazienti nei quali tale terapia viene prescritta entro i primi 3 mesi dall'evento acuto, per una durata del trattamento di 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione > 40% e di 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione < 40%.

La nota del servizio farmaceutico della ASL Bari riporta in conclusione una sorta di "alert" su un utilizzo sicuro ed efficace dei farmaci a base di omega-3. Tali sostanze, proprio a causa della loro sicurezza e assenza di interazioni significative non necessitano di particolari precauzioni da prendere in considerazione prima dell'inizio del trattamento e sono addirittura stati prodotti studi dimostranti il loro effetto come epatoprotettori⁹. Ad oggi infatti si menzionano solo casi aneddotici di effetti collaterali da EPA¹⁰.

Infine, in base all'attuale costo di una capsula da 1 g di omega-3 è di 0,58 euro, costo giornaliero della terapia secondo la Nota n. 94, e alla luce del fatto che la prescrizione in regime di rimborsabilità del farmaco è per lo più appannaggio (> 90%) delle indicazioni riportate in Nota 13, l'ammontare della spesa farmaceutica a carico del SSN per gli omega-3 in Nota n. 94 appare essere francamente irrisoria.

Disposizioni normative

Le indicazioni della ASL Bari fanno esplicito riferimento a un documento dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) pubblicato il 14 dicembre scorso¹¹.

Il documento afferma che:

- gli omega-3 non saranno più autorizzati per la prevenzione secondaria nel post-infarto del miocardico;
- la revoca dell'autorizzazione è basata sulla revisione di studi più recenti che non avrebbero confermato i risultati del GISSI-prevenzione;
- la revisione di questi studi non comporta alcuna conseguenza sull'uso degli omega-3 come farmaci per il trattamento dell'ipertrigliceridemia.

Riteniamo tuttavia di far rilevare che:

- la posizione espressa dall'EMA non risulta sia stata ancora adottata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) tanto che la nota 94¹ non è stata a tutt'oggi modificata né abolita;
- un aggiornamento della nota EMA, datato 1 febbraio 2019¹¹ afferma che la nota stessa è attualmente sottoposta a una nuova valutazione da parte del comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) il cui esito si prevede possa giungere alla fine del prossimo mese di marzo;
- la prescrizione dei farmaci nei pazienti con infarto acuto del miocardico è evidentemente compito degli specialisti cardiologi che hanno avuto in cura i pazienti durante la fase acuta della malattia pur restando nella facoltà del MMG di recepire tale prescrizione o di attuarla di propria iniziativa;
- fino a quando la nota 94 resta in vigore nella sua attuale versione, non recepire la prescrizione di omega-3 formulata

dallo specialista ma anche non adottarla autonomamente espone il MMG a possibili conseguenze medico-legali e, fino a prova contraria, il paziente a un maggior rischio di morte aritmica.

Conclusioni

In attesa che l'EMA modifichi o confermi la sua posizione e che l'AIFA si pronunci con documenti ufficiali, **riteniamo sia opportuno che MMG e specialisti non modifichino il proprio comportamento prescrittivo nei confronti dei farmaci a base di omega-3 nel post-infarto.**

Confermiamo quanto esposto dal documento della ASL Bari in merito all'utilizzo di questi farmaci nei pazienti con ipertrigliceridemia, condizione per la quale l'efficacia degli omega-3 è confermata, nel rispetto di quanto previsto dalla nota 13².

Infine, la quasi totale assenza di effetti collaterali in caso di terapia con farmaci a base di omega-3 ne giustifica l'utilizzo in associazione alle altre terapie di comprovata efficacia clinica per massimizzare il beneficio terapeutico del paziente di recente infartuato.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi con quanto dichiarato nell'articolo allegato.

Bibliografia

- 1 www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nota94_AIFA.pdf.
- 2 www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13.
- 3 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10465168.
- 4 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997274.
- 5 [www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30168-7/fulltext](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30168-7/fulltext).
- 6 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708689.
- 7 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30019766.
- 8 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415628.
- 9 <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840130325>.
- 10 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127441.
- 11 www.ema.europa.eu/documents/referral/omega-3-fatty-acid-medicines-omega-3-fatty-acid-medicines-no-longer-considered-effective-preventing_en.pdf.