

Il valore clinico ed economico della lovastatina nella prevenzione cardiovascolare primaria

Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾, Orietta Zaniolo ⁽¹⁾



ABSTRACT

HMGC_oA-inhibitors (statins) lower plasma cholesterol through interference with the rate-limiting enzyme in the endogenous synthesis process. Since their introduction in the early 90's, the clinical attitude towards cardiovascular (cv) risk reduction has evolved from the attention to single risk factors to a more comprehensive global risk evaluation, and thus the indications of statins have broadened from the secondary prevention in hypercholesterolemic patients to include primary prevention in mildly and moderately hypercholesterolemic, or even normocholesterolemic patients, provided their global cv risk is considered high (typically, an estimated major cv event probability greater than 20%). Italian drug utilization data show that a small proportion of patients who could benefit from statins do actually receive them, contributing to the persistence of the clinical and economical burden of cv disease, the leading cause of mortality; since statins have proved effective, and cost-effective, in cv prevention, a more widespread use appears desirable, but requires high investments in pharmaceutical costs. This article defines a clinical profile of lovastatin, a statin with a solid efficacy and safety record only recently introduced into the Italian market despite it has been the first to become clinically available abroad. Among available statin formulations appropriate for target cholesterol reductions up to 30%, which apply to a significant proportion of statin therapy candidates, lovastatin 20 mg is marketed at the lowest price. Although the individual response to the different statins is highly unpredictable, determining a mandatory empirical molecule- and dose-finding strategy on the single patient, from the societal point of view the choice to start with lower cost molecules, among options that on average are equally-effective, may limit initial drug investment and dampen the impact of resource waste secondary to treatment interruptions and switches.

Keywords: HMGC_oA-inhibitors, statins, lovastatin, primary prevention, cost-efficacy
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(3): 141-154

INTRODUZIONE

Colesterolemia, glicemia a digiuno, fumo, pressione arteriosa, oltre a età e sesso, sono i principali fattori che influenzano il rischio di sviluppare malattie aterosclerotiche. Secondo i dati raccolti dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) il valore medio della colesterolemia della popolazione italiana compresa tra 35 e 74 anni è di 205 mg/dl negli uomini e 207 mg/dl nelle donne. Il 21% degli uomini e il 25% delle donne ha un valore della colesterolemia totale uguale o superiore a 240 mg/dl.

Il 36% degli uomini e il 33% delle donne si trovano in una condizione border-line (colesterolemia totale compresa fra 200 e 239 mg/dl).

Il valore medio del colesterolo HDL (c-HDL) è pari a 49 mg/dl negli uomini e a 58 mg/dl nelle donne.

Il 62% degli uomini e il 61% delle donne mostra un livello del colesterolo LDL (c-LDL) maggiore di 115 mg/dl. Il 30% degli uomini

e il 17% delle donne ha un livello elevato di trigliceridemia (maggiore di 150 mg/dl).

Sempre secondo i dati relativi all'OEC i fumatori e i pazienti diabetici costituiscono rispettivamente il 30% e il 9% per gli uomini e il 21% e il 6% per le donne. La percentuale di soggetti ipertesi in Italia è pari al 33% fra gli uomini e al 31% fra le donne [1].

Nel nostro Paese, secondo i più aggiornati dati ISTAT (anno 2001), le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di morte, provocando il 43% circa di tutti i decessi. Di questi, il 60% circa sono conseguenza di cardiopatie ischemiche ed eventi cerebrovascolari, di prevalente origine aterosclerotica [2]. In base all'attuale speranza di vita media, le malattie cardiovascolari sono responsabili, ogni anno, della perdita di circa 300 mila anni di vita in persone di età inferiore a 65 anni, e quindi in età produttiva [3].

In Italia, nella fascia di età compresa fra 25 e 84 anni, nel 2000 si sono verificati circa 51.900 nuovi eventi coronarici negli uomini e

⁽¹⁾Centro di ricerche Farmacoeconomiche, Advanced Research srl

26.900 nelle donne, che corrispondono a un tasso di incidenza standardizzato per l'età di 227,3 eventi ogni 100.000 uomini e di 97,9 eventi ogni 100.000 donne [4].

La letalità e la morbilità di questi eventi è elevata: tra i pazienti colpiti da infarto miocardico acuto il 30% degli uomini e il 40% delle donne muore entro 28 giorni dall'esordio dei sintomi, mentre per gli eventi cerebrovascolari questo tasso è del 25% circa. Tra i sopravvissuti a ictus, solo il 56% circa dei maschi e il 37% delle femmine recupera appieno la funzionalità antecedente l'evento entro l'anno; una percentuale elevatissima (circa il 28% fra le donne colpite) va incontro a disabilità permanente severa. [5].

La riduzione della colesterolemia, nell'ambito di una valutazione complessiva del rischio cardiovascolare di un paziente, rimane uno dei target terapeutici principali nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, anche alla luce della dimostrata efficacia, praticità e sicurezza degli interventi ipocolesterolemizzanti. In questo lavoro delineiamo un profilo clinico ed economico di lovastatina, recentemente introdotta sul mercato italiano, nella cornice generale della valutazione del potenziale impatto della terapia ipocolesterolemizzante con statine sull'incidenza di primi eventi cardiovascolari.

LA CARDIOPROTEZIONE CON STATINE

Le statine, o meglio i farmaci inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante della reazione di sintesi endogena del colesterolo, sono in grado di ridurre il livello di colesterolo sierico, soprattutto quello veicolato con le LDL. Sono inoltre dimostrate altre azioni farmacologiche potenzialmente utili in cardioprotezione: la capacità di modificare positivamente la funzione endoteliale, di stabilizzare e ridurre l'infiammazione delle placche ateromatose con conseguente riduzione della produzione e soprattutto del distacco di trombi. Le statine disponibili differiscono fra di loro per alcune caratteristiche chimico-fisiche (solubilità), farmacocinetiche (assorbimento, legame proteico, metabolismo ed escrezione) e farmacodinamiche (potenza relativa). Esse presentano in genere un buon profilo di tollerabilità, senza differenze significative in relazione alle diverse molecole attualmente disponibili in commercio.

Benché per sole tre molecole, lovastatina, pravastatina, e simvastatina, sia stata dimostrata la riduzione dell'incidenza di eventi coronarici correlata alla riduzione dell'ipercolesterolemia da esse indotta (per le restanti molecole sono disponibili solo studi basati su endpoint surrogati, come la riduzione del livello di colesterolemia), tutte le molecole sono ritenute ugualmente efficaci, purché la scelta del principio attivo e della sua posologia sia fatta seguendo percorsi

diagnostici e terapeutici altamente individualizzati e tenendo nel giusto conto quadro clinico e caratteristiche personali del paziente [6].

Introdotte nei primi anni '90, le statine sono state dapprima utilizzate esclusivamente negli ipercolesterolemici già affetti da patologie cardiovascolari; successivamente si sono dimostrate utili anche in pazienti senza patologia manifesta ma con livelli elevati di colesterolo, per giungere ai grandi trial recenti in cui la loro capacità preventiva cardiovascolare è stata verificata anche in soggetti normo- o moderatamente dislipidemici, ma ad elevato rischio cardiovascolare per fattori concomitanti.

Lo studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [7], svolto su pazienti con angina o infarto miocardico pregresso e colesterolo compreso fra circa 210 mg/dl e 300 mg/dl, fu il primo trial a dimostrare chiaramente il beneficio della terapia con statine in pazienti con colesterolemia elevata e precedente evento cardiovascolare. Esso confermò la relazione tra riduzione dei livelli ematici di colesterolo e riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolari (30-35% in meno nel gruppo trattato), fortemente suggerita dai dati epidemiologici.

Lo studio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) [8], il più vasto trial che seguì il 4S, si concentrò su uomini di mezza età con ipercolesterolemia, elevato indice di massa corporea e in buona parte fumatori, ma senza precedente evento cardiovascolare. In questa popolazione a elevato rischio la prevenzione primaria con pravastatina 40 mg/die somministrata per cinque anni determinò riduzioni di mortalità e morbilità cardiovascolare dell'ordine del 30% circa.

Con queste prove scientifiche, l'utilità delle statine impiegate in prevenzione primaria e secondaria su soggetti ipercolesterolemici fu definitivamente confermata; inoltre, si delineò il loro ottimo profilo di tollerabilità sugli oltre 10.000 soggetti trattati a lungo termine, smentendo i timori iniziali nati dall'osservazione di un eccesso di morti non cardiovascolari in piccoli studi precedenti.

L'anno successivo, la pubblicazione dei risultati dello studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial) [9] dimostrò che la terapia con statine induceva notevoli benefici anche in pazienti con precedente infarto del miocardio, ma livelli di colesterolo nella norma (200 mg/dl): nel corso dei 5 anni di studio nel gruppo trattato il tasso di re-infarti, letali e non, fu inferiore del 24% rispetto al gruppo placebo. Tuttavia il fatto che la mortalità cardiovascolare complessiva non diminuì in modo statisticamente significativo e la minor riduzione di eventi cardiovascolari, rispetto ai trial precedenti, indica che i pazienti che traggono i benefici maggiori dalla terapia con statine sono gli iperlipidemici a elevato rischio cardiovascolare.

Qualche anno dopo, lo studio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study) [10] enfatizzò l'importanza del trattamento ipolipemizzante in prevenzione secondaria, indipendentemente dai valori colesterolemici basali: i pazienti arruolati presentavano infarto miocardico pregresso o angina instabile e colesterolo totale compreso fra 150 mg/dl e 270 mg/dl. La mortalità coronarica in seguito a trattamento si ridusse del 22% e, benché i benefici indotti dalla terapia risultassero maggiori nei pazienti con c-LDL elevato, l'analisi per sottogruppi dimostrò l'efficacia della prevenzione secondaria con statine a qualsiasi livello di colesterolemia.

Lo studio AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [11] riportò l'attenzione sulla prevenzione primaria; in questo studio, infatti, la terapia con lovastatina ha determinato una riduzione del 37% del rischio di primo evento coronarico maggiore in pazienti con livelli medi di c-LDL (130-190 mg/dl).

I risultati di questi studi hanno mostrato che la riduzione del colesterolo ematico sembra indurre una diminuzione quasi lineare dell'incidenza di eventi coronarici, come mostrato in Figura 1 (rielaborata da [8,11]).

Dall'elaborazione di questi concetti nasce l'attuale approccio alla cardioprotezione con statine: nonostante l'ipercolesterolemia rimanga uno dei principali fattori di rischio, i risultati di questi studi hanno spostato l'attenzione dal singolo fattore al profilo di rischio complessivo, con la definizione di "target ideali" differenziati in base alle caratteristiche cliniche del paziente, così come avvenuto per gli obiettivi pressori (inferiori, ad esempio, nel diabetico che nei soggetti normoglicemici), e la messa a punto di strumenti che permettono l'identificazione di un valore di rischio assoluto in grado di individuare i soggetti per cui è indicata la prevenzione farmacologica, indipendentemente dal livello di colesterolo (o di pressione) preso singolarmente.

Attualmente, tra i criteri presi in considerazione nella decisione sull'opportunità di un trattamento preventivo primario vi è la probabilità di incorrere in un primo evento cardiovascolare maggiore nei 10 anni successivi. Per la stima di questa probabilità sono stati sviluppati una serie di strumenti basati sui dati epidemiologici, generalmente denominati carte del rischio cardiovascolare. Fino al 2004, in Italia sono state utilizzate prevalentemente carte statunitensi, la cui applicazione a una popolazione con caratteristiche diverse da quelle su cui sono state costruite può comportare errori di valutazione. La prima carta italiana è stata messa a punto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con alcuni dipartimenti universitari e agenzie regionali, sulla base di un database realizzato nell'ambito del Progetto Cuore, che

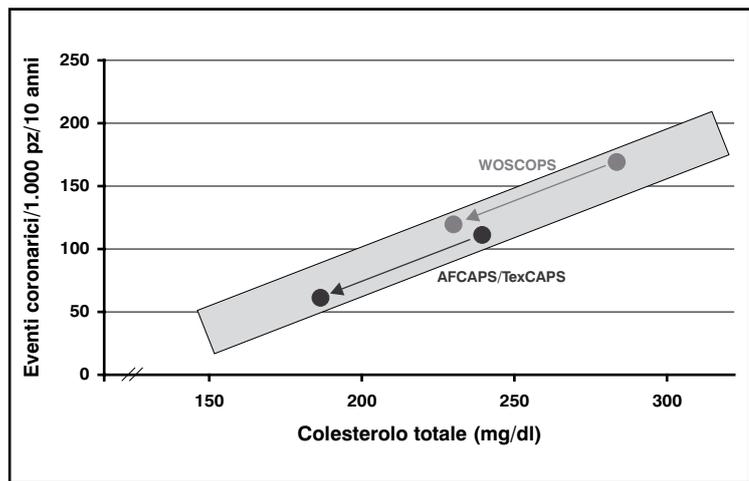


Figura 1

Variazione dell'incidenza di eventi coronarici in funzione del livello ematico di colesterolo (rielaborata da [8,11])

raccoglie informazioni da 17 coorti provenienti da tutto il territorio nazionale e rappresentative della popolazione generale, costituite complessivamente da circa 22.000 donne e 17.000 uomini. Essa permette la suddivisione in 6 categorie di rischio (inferiore al 5%, compreso fra 5 e 10%, fra 10 e 15%, fra 15 e 20%, fra 20 e 30%, oltre il 30%) [12-14].

La nota AIFA 13, che stabilisce i criteri di rimborsabilità delle statine, è stata ridefinita proprio al fine di adeguare il sistema agli attuali orientamenti sulla valutazione del rischio cardiovascolare. Tradizionalmente, infatti, tali farmaci potevano essere prescritti in regime di rimborsabilità come prevenzione primaria solo in base a livelli colesterolemici superiori a 190 mg/dl e valori di c-LDL superiori a 115 mg/dl.

Secondo gli attuali criteri riportati nella nota, gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono essere prescritti a carico del SSN per la prevenzione primaria in caso di rischio, calcolato mediante la carta di rischio italiana, $\geq 20\%$ in 10 anni.

Focus su lovastatina

Lovastatina, un derivato lattonico di prodotti di fermentazione di alcuni funghi (*Penicillium citrinium*, *Aspergillus terreus*, *Monascus ruber*), è un pro-farmaco, poiché risulta pressoché inattivo sull'enzima bersaglio prima dell'idrossilazione ad acido mevinolinico, il composto farmacologicamente attivo che inibisce la HMG-CoA reduttasi mediante competizione con il HMG-CoA per interazione con il sito attivo dell'enzima. Lovastatina è il primo farmaco della classe degli inibitori della HMG-CoA reduttasi a essere stato introdotto in terapia, circa vent'anni fa, ed è quindi un farmaco molto studiato e ormai ben conosciuto, che ha contribuito alla definizione del ruolo terapeutico delle statine descritto nei paragrafi precedenti.

In questo senso, lo studio AFCAPS/ TexCAPS è di particolare rilevanza, per diverse ragioni [11]. In primo luogo, si tratta del secondo trial di valutazione della lovastatina per numerosità campionaria, e uno dei maggiori della classe. Inoltre, è uno dei pochi trial di agenti ipolipemizzanti che ha adottato end-point “forti”, non limitandosi a valutare le alterazioni del profilo lipidico ma analizzando i tassi di mortalità e morbilità cardiovascolare; la gran parte degli studi successivi si è accontentata di valutare esiti intermedi. Infine, è il trial di riferimento per la prevenzione cardiovascolare primaria con statine, avendo dimostrato per la prima volta che anche i pazienti senza segni di cardiopatia possono beneficiare della riduzione delle concentrazioni plasmatiche di c-LDL. Nell’AFCAPS/TexCAPS sono stati arruolati 6.605 pazienti con livelli normali o moderatamente elevati di colesterolo totale e di c-LDL (valori medi di 221 e 150 mg/dl, rispettivamente) e basse concentrazioni di c-HDL (36 mg/dl negli uomini e 40 mg/dl nelle donne), senza evidenza di cardiopatia coronarica. Nel corso di 5,2 anni di follow-up medio, i pazienti assegnati al trattamento con lovastatina (20-40 mg/die), rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo, hanno mostrato una riduzione del 37% dell’end-point primario, l’incidenza di eventi coronarici

maggiori (infarti miocardici acuti fatali e non, angina instabile, morte cardiaca improvvisa). La terapia con lovastatina ha comportato benefici anche sugli end-point secondari, tra cui la riduzione del 33% della necessità di ricorrere a interventi di rivascolarizzazione coronarica, un decremento del 32% dei casi di angina instabile e del 40% di infarti miocardici, fatali e non.

Lovastatina si è, inoltre, dimostrata efficace nel favorire la regressione o rallentare la progressione dell’aterosclerosi coronarica in svariati studi (Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial -CCAIT, Monitored Atherosclerosis Regression Study-MARS, Familial Atherosclerosis Treatment Study-FATS) [15-17] condotti su uomini e donne, con o senza coronaropatia all’arruolamento e livelli elevati di lipoproteine plasmatiche. Sono anche dimostrate le capacità di riduzione della progressione dell’aterosclerosi carotidea (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study-ACAPS) [18], oltre all’azione ipocolesterolemizzante stabile nel tempo di vari livelli dose in pazienti ipercolesterolemici con un’ampia gamma di caratteristiche cliniche (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin-EXCEL) [19]. In Tabella I sono schematizzate le caratteristiche e i risultati principali dei grandi trial clinici di

Studio	Pazienti	Durata	Intervento	End-point primario	Riduzione eventi coronarici
EXCEL [19]	8.245 pazienti con ipercolesterolemia moderata e altri fattori di rischio cardiovascolare	48 settimane	Lovastatina 20,40,80 mg/die	Profilo lipidico: c-LDL ridotto del 24-40% c-HDL aumentato del 7-9% trigliceridi ridotti del 10-19%	- 40%*
AFCAPS/ TexCAPS [11]	6.605 pazienti senza cardiopatia manifesta e c-LDL nella norma o moderatamente elevato	5,2 anni	Lovastatina 20-40 mg/die	Primo evento cardiovascolare (IMA fatale e non, angina instabile, morte cardiaca improvvisa)	-37%
FATS [17]	120 pazienti con livelli elevati di apolipoproteina A e coronaropatia manifesta all’angiografia	2,5 anni	Lovastatina 20 mg/die e colestipolo 30 mg/die	Progressione delle stenosi prossimali: riduzione di 0,7 mm versus aumento di 2,1 mm nel gruppo di controllo	- 72%
MARS [16]	270 pazienti con coronaropatia manifesta all’angiografia e c-TOT 190-295 mg/dl	2 anni	Lovastatina 40 mg/die e dieta ipolipidica	Progressione delle stenosi gravi: riduzione del 4,1% del diametro versus aumento dello 0,9% nel gruppo di controllo (p<0,005)	
CCAIT [15]	331 pazienti con coronaropatia diffusa manifesta all’angiografia e c-TOT 220-300mg/dl	2 anni	Lovastatina 20-80 mg/die e dieta ipolipidica	Progressione delle stenosi: 33% vs 50% placebo (p=0,003) Regressione delle stenosi: 10% vs 7% placebo (NS) Nuove stenosi: 16% vs 32% placebo (p=0,001)	- 25%
ACAPS [18]	919 pazienti con aterosclerosi carotidea asintomatica, ma evidente all’angiografia e c-LDL lievemente aumentato	3 anni	Lovastatina 20-40 mg/die +/- warfarin	Spessore massimo tonache intima e media: riduzione con lovastatina, aumento con placebo	- 64%

Tabella I
Caratteristiche e risultati dei principali trial clinici condotti con lovastatina

*Stima basata sul miglioramento del quadro lipidico plasmatico

EXCEL	Placebo (N=1.663)	Lovastatina 20 mg uid (N=1.642)	Lovastatina 40 mg uid (N=1.645)	Lovastatina 20 mg bid (N=1.646)	Lovastatina 40 mg bid (N=1.649)
Sicurezza epatica e muscolare					
ALT/AST > 3 ULN	0,1%	0,1%	0,9%	0,9%	1,5%
Mialgia e CPK > 10 ULN	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,2%
Mialgia senza aumento della CPK	5,9%	6,2%	5,7%	5,5%	5,8%
Aumento della CPK	28,9%	28,8%	29,8%	31,9%	34,7%
Altri eventi clinici avversi					
Stipsi	4,7%	4,4%	6,2%	7,7%	5,9%
Palpitazioni	2,3%	1,5%	2,8%	2,1%	1,2%
Distorsioni/stiramenti	1,2%	0,8%	0,4%	0,5%	0,6%
Odontalgia	0,4%	0,7%	0,4%	0,3%	1,2%
Infarto miocardico	1,1%	0,9%	0,2%	0,9%	0,9%
Disturbi del sonno	0,7%	0,2%	1,1%	0,9%	0,7%
Infiammazioni oculari	0,5%	1,0%	1,1%	0,1%	0,3%

Tabella II

Tollerabilità di lovastatina: studio EXCEL [19]

ALT/AST=transaminasi sieriche; CPK=creatinfosfochinasi plasmatica;
ULN=limite superiore dell'intervallo di normalità (Upper Limit of Normality)

prevenzione primaria e secondaria condotti con lovastatina.

Per quanto riguarda la sicurezza d'impiego, i dati raccolti sui più di 10.000 pazienti trattati nei trial e durante i vent'anni di esperienza post-marketing forniscono un quadro piuttosto rassicurante. L'evento clinico avverso più temuto con l'utilizzo di tutte le statine, la rabdomiolisi, si è manifestata con frequenza simile a quella registrata nei pazienti dei gruppi di controllo. Forme meno gravi di miopatia si sono verificate con frequenza superiore a quella del gruppo di controllo solo ai dosaggi più alti. L'aumento delle transaminasi sieriche (ALT/AST), altra possibile conseguenza della terapia con statine, si è manifestata con frequenza superiore al placebo sia nello studio EXCEL sia nello studio AFCAPS/TexCAPS, i due trial con la maggior numerosità campionaria condotti su lovastatina. Nei pazienti trattati con 20 mg/die, tuttavia, la frequenza di pazienti con alterazioni di ALT e AST è risultata pari allo 0,1% e sovrapponibile a quella osservata con placebo [11,19].

Nelle Tabelle II e III sono riassunti i dati di tollerabilità e sicurezza degli studi EXCEL e AFCAPS/TexCAPS. La tollerabilità è generalmente risultata buona, anche nelle terapie a lungo termine: nell'AFCAPS/TexCAPS, con follow-up medio di 5,2 anni, il 13,6% degli oltre 3.000 pazienti trattati con lovastatina ha interrotto il trattamento per eventi avversi, una frequenza pressoché identica a quella del gruppo placebo (13,8%). La tollerabilità delle statine, soprattutto quando impiegate in prevenzione primaria, e dunque in soggetti che non hanno sintomi e necessitano di motivazioni forti per seguire un regime terapeutico, è un determinante fondamentale della compliance e ancor più della

persistenza in terapia, a loro volta fattori chiave per garantire le migliori possibilità di successo della prevenzione cardiovascolare. Purtroppo, dai dati post-marketing di persistenza in terapia raccolti nelle ultime due decadi emerge un quadro non molto incoraggiante, che indica come la tollerabilità non sia l'unica condizione necessaria a garantire l'aderenza a lungo termine al trattamento, e forse nemmeno la principale. Le stime delle percentuali di pazienti che continuano a seguire una terapia con statine dopo qualche anno dalla prima prescrizione sono variabili, ma in generale non superano valori del 30-40% [20,21]. Questo viene attualmente considerato il principale limite al successo clinico, ma anche economico, delle terapie di prevenzione cardiovascolare farmacologica con statine, lovastatina inclusa.

PROFILO FARMACOECONOMICO

Costo della malattia cardiovascolare

I costi della malattia cardiovascolare comprendono i costi della prevenzione, legati soprattutto all'assistenza medica e al trattamento farmacologico dei soggetti asintomatici e dei cardiopatici, e i costi di gestione dell'evento. Fra di essi, i costi diretti sono i più consistenti e sono

AFCAPS/TexCAPS: Sicurezza epatica e muscolare	Placebo (N=3.248)	Lovastatina 20-40 mg uid (N=3.242)
ALT/AST > 3 ULN	0,3%	0,6%
CPK > 10 ULN	0,6%	0,6%
Mialgia che ha portato a interruzione del trattamento	0,3%	0,3%

Tabella III

Tollerabilità di lovastatina: studio AFCAPS/TexCAPS [11]

dovuti principalmente ai ricoveri, alla riabilitazione post-evento, al trattamento farmacologico e all'assistenza medica e specialistica. I costi indiretti sono costituiti principalmente dalla perdita di produttività (giorni di lavoro persi a causa dell'evento e cosiddetto lucro cessante in caso di decesso) e dall'assistenza informale (cure prestate gratuitamente da familiari e volontari). Infine, la malattia cardiovascolare ha un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e del suo nucleo familiare, determinando importanti costi intangibili; tuttavia la particolare natura di questo tipo di conseguenze ne rende complessa la monetizzazione e, di conseguenza, l'inserimento nelle analisi di costo.

Una stima condotta da Leal e colleghi e pubblicata sull'European Heart Journal ha quantificato in 169 miliardi di euro la somma complessivamente spesa per malattie cardiovascolari dai 25 stati membri dell'Unione Europea (UE); questa somma rappresenta la porzione più ampia della spesa sanitaria totale. Il 62% di tale cifra è stata attribuita a costi diretti sanitari, fra cui l'assistenza di base e specialistica, il trattamento farmacologico, i ricoveri,

i servizi di day-hospital e di pronto soccorso. La perdita di produttività dovuta alla morbilità cardiovascolare e alla morte prematura (costi indiretti) costituisce circa il 21% del costo totale di malattia: nel 2003 si sono persi circa 268,5 milioni di giornate di lavoro a causa di patologie cardiovascolari [22].

Gli autori dell'analisi hanno inoltre monetizzato, applicando il criterio della costo-opportunità, i costi legati all'assistenza informale: quasi tre milioni di malati hanno ricevuto nell'anno considerato 2,95 miliardi di ore di assistenza da persone non stipendiate, per un costo complessivo di 29 miliardi di euro, cioè il 17% del costo totale.

Da questa stima emerge che l'assistenza ospedaliera rappresenta circa il 59% delle risorse sanitarie dirette, mentre l'assistenza esterna poco meno del 14% e quella farmaceutica poco più del 27% (Tabella IV e V).

Il costo diretto sanitario pro capite medio delle malattie cardiovascolari nei paesi della UE è stato stimato in 230 euro/anno, pari al 12% della spesa sanitaria totale (Tabella V). Tale quota varia da un minimo del 2% di Malta ad

Costo di Malattia delle malattie cardiovascolari (2003)								
	Costi diretti sanitari		Assistenza informale		Perdita produttività		Totale	
	Milioni di euro	%	Milioni di euro	%	Milioni di euro	%	Milioni di euro	%
UE-25	104.556	61,96%	29.050	17,21%	35.152	20,83%	168.757	100%
Germania	34.909	64,91%	8.533	15,87%	10.340	19,23%	53.783	100%
Francia	12.616	66,49%	3.420	18,03%	2.937	15,48%	18.973	100%
Regno Unito	20.871	57,10%	6.850	18,74%	8.830	24,16%	36.550	100%
ITALIA	11.692	69,40%	2.881	17,10%	2.275	13,50%	16.848	100%
Spagna	4.016	57,40%	1.179	16,85%	1.802	25,75%	6.997	100%
Olanda	4.208	62,37%	1.120	16,60%	1.419	21,03%	6.747	100%
Grecia	1.541	64,97%	306	12,90%	526	22,18%	2.372	100%
Portogallo	969	54,99%	392	22,25%	400	22,70%	1.762	100%
Belgio	2.060	61,11%	585	17,35%	725	21,51%	3.371	100%
Svezia	2.842	57,82%	902	18,35%	1.172	23,85%	4.915	100%
Austria	1.989	63,10%	579	18,37%	584	18,53%	3.152	100%
Danimarca	1.160	52,49%	361	16,33%	689	31,18%	2.210	100%
Finlandia	1.223	47,48%	743	28,84%	610	23,68%	2.576	100%
Irlanda	429	49,54%	112	12,93%	325	37,53%	866	100%
Lussemburgo	115	61,50%	34	18,18%	38	20,32%	187	100%
Polonia	1.764	46,63%	537	14,20%	1.482	39,18%	3.783	100%
Rep. Ceca	847	61,47%	176	12,77%	354	25,69%	1.378	100%
Ungheria	530	57,11%	156	16,81%	241	25,97%	928	100%
Slovacchia	279	64,88%	40	9,30%	112	26,05%	430	100%
Lituania	150	58,82%	39	15,29%	65	25,49%	255	100%
Lettonia	55	39,86%	19	13,77%	64	46,38%	138	100%
Slovenia	159	58,46%	49	18,01%	64	23,53%	272	100%
Estonia	74	51,75%	21	14,69%	48	33,57%	143	100%
Cipro	48	45,71%	13	12,38%	44	41,90%	105	100%
Malta	9	56,25%	2	12,50%	4,6	28,75%	16	100%

Tabella IV

Costo di malattia delle malattie cardiovascolari (secondo ICD-10) e sue componenti principali nei 25 Paesi della UE (modificata da [22])

	Costo Diretto Sanitario Medio pro capite (euro 2003)			Ripartizione % delle componenti del Costo Diretto Sanitario		
	Costo grezzo	Corretto per potere d'acquisto	% sulla spesa sanitaria totale	Assistenza domiciliare	Assistenza ospedaliera	Assistenza farmaceutica
UE-25	230	230	12,0%	13,67%	59,15%	27,18%
Germania	423	379	15,0%	21,69%	53,18%	25,13%
Francia	212	198	8,4%	13,78%	53,43%	32,79%
Regno Unito	352	342	17,1%	5,59%	76,57%	17,85%
ITALIA	204	206	10,6%	7,30%	54,22%	38,48%
Spagna	97	111	7,1%	15,61%	45,29%	39,09%
Olanda	260	240	10,2%	7,18%	70,08%	22,74%
Grecia	140	174	10,6%	2,08%	45,94%	51,91%
Portogallo	93	119	8,0%	4,33%	43,55%	52,22%
Belgio	199	194	8,5%	10,87%	55,34%	33,79%
Svezia	318	261	11,6%	23,26%	64,18%	12,56%
Austria	247	231	11,4%	7,24%	63,85%	28,96%
Danimarca	215	162	7,0%	7,41%	68,79%	23,71%
Finlandia	235	208	11,8%	3,27%	61,90%	34,83%
Irlanda	108	91	4,4%	13,75%	70,63%	15,85%
Lussemburgo	255	220	7,7%	6,09%	60,87%	32,17%
Polonia	46	100	15,6%	24,26%	64,91%	10,88%
Rep. Ceca	83	159	14,3%	11,33%	52,89%	35,77%
Ungheria	52	96	9,3%	13,40%	37,74%	48,87%
Slovacchia	52	107	17,0%	30,47%	35,13%	34,05%
Lituania	43	90	16,2%	9,33%	56,67%	34,67%
Lettonia	24	51	11,5%	14,55%	72,73%	14,55%
Slovenia	80	113	7,9%	7,55%	54,72%	37,11%
Estonia	55	96	16,8%	18,92%	50,00%	32,43%
Cipro	67	74	6,7%	8,33%	43,75%	45,83%
Malta	22	38	2,0%	11,11%	36,67%	44,44%

Tabella V

Costo diretto sanitario medio pro capite delle malattie cardiovascolari e ripartizione percentuale delle sue componenti principali (modificata da [22])

un massimo del 17,1% del Regno Unito; l'elevata variabilità permane anche dopo correzione secondo il potere di acquisto dei vari Paesi. Queste differenze sono dovute a un insieme di fattori strutturali, quali la prevalenza delle patologie e le modalità di gestione dell'assistenza sanitaria.

Le malattie coronariche e cerebrovascolari sono responsabili di circa il 47% del costo complessivo sostenuto in Italia per patologie cardiovascolari che, secondo la stima condotta da Leal e colleghi, corrisponde a 16.848 milioni di euro.

Dalle Tabelle IV e V traspare un'elevata variabilità dell'organizzazione dell'assistenza sanitaria nei 25 Paesi della UE: ad esempio l'Italia spende meno della media in assistenza ospedaliera e in assistenza domiciliare e più della media in assistenza farmaceutica.

Considerate le evidenze scientifiche sull'efficacia di alcuni trattamenti farmacologici, in particolare delle statine, nella prevenzione di eventi cardiovascolari, appare chiaro che la

spesa sostenuta per l'acquisto di farmaci cardiovascolari dovrebbe correlare inversamente, compatibilmente con le differenze strutturali dei vari Paesi, con la spesa totale attraverso la riduzione dei ricoveri ospedalieri, dell'assistenza domiciliare e dei costi indiretti. Nel nostro Paese, la quota percentuale dovuta ai costi farmaceutici è lievemente superiore al valore medio della UE, mentre la quota dovuta alla perdita di produttività è sensibilmente inferiore; il costo complessivo stimato da Leal risulta nettamente inferiore rispetto a quello dei Paesi con i quali ci possiamo confrontare direttamente (Francia e Regno Unito per quanto riguarda il numero di abitanti e l'aspettativa di vita), lasciando supporre che il nostro sistema sanitario abbia investito nella prevenzione farmacologica delle malattie cardiovascolari in misura maggiore rispetto ad altri paesi e che ciò abbia permesso di limitare i costi correlati a eventi acuti [22].

È impossibile determinare con precisione in che misura tali costi siano attribuibili ad

ognuno dei fattori di rischio cardiovascolare precedentemente elencati. Al fine di stimare, sebbene molto approssimativamente, la quota di costi imputabile all'eccesso di colesterolo totale della popolazione italiana, ne abbiamo inserito i valori medi attuali e quelli "ideali" (180 mg/dl) nel software della carta del rischio, ottenendo che la normalizzazione della colesterolemia ridurrebbe del 14% negli uomini e del 10% nelle donne il rischio evento cardiovascolare, e quindi il costo totale di gestione di tali eventi.

Spesa farmaceutica

Nel 2003, secondo i dati OsMed [23], la spesa farmaceutica lorda a carico del SSN per il trattamento dei disturbi cardiovascolari è stata di 4.195 milioni di euro; 774 milioni di euro, circa il 18,4% del totale, sono stati spesi per il

trattamento ipocolesterolemizzante a base di statine. Un'interessante indagine condotta dall'Istituto Superiore di Sanità, con l'obiettivo di valutare in che misura la terapia con statine sia impiegata in modo appropriato, ha analizzato i dati raccolti sul campione di popolazione dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) costituito da 4.900 uomini e 4.800 donne di età compresa tra 35 e 74 anni [24].

Applicando i criteri per la rimborsabilità delle statine stabiliti dalla nota 13, sono stati innanzitutto individuati i pazienti che riportavano un precedente evento cardiovascolare (prima condizione indicata dalla nota 13) e ne è stata calcolata la quota in trattamento continuativo con statine. La procedura è stata poi ripetuta sui soggetti liberi da precedenti eventi ma con c-LDL ≥ 160 mg/dl e familiarità per ipercolesterolemia (seconda condizione indicata dalla nota 13). Infine è stata applicata la carta del rischio ai pazienti rimanenti, ricavando la numerosità dei soggetti con rischio $\geq 20\%$ (terza condizione indicata dalla nota 13) per poi calcolare la relativa percentuale di pazienti trattati con statine (Tabella VI).

La Tabella VI evidenzia un utilizzo delle statine estremamente limitato sia in prevenzione secondaria che in primaria. Per quanto riguarda il gruppo di persone con rischio assoluto $\geq 20\%$ emerge un netto divario fra la persistenza in terapia delle donne e degli uomini, parzialmente dovuta alla maggior presenza di pazienti giovani tra i soggetti di sesso maschile in questa fascia di rischio.

	Uomini	Donne	Totale
Soggetti esaminati	4.908	4.800	9.708
Soggetti con precedente infarto	88	21	109
Soggetti con precedente infarto sotto trattamento con statine	23,9%	19,0%	23,0%
Sogg con c-LDL ≥ 160 mg/dl e familiarità di ipercolesterolemia	255	340	595
Sogg con c-LDL ≥ 160 mg/dl e familiarità di ipercolesterolemia sotto trattamento con statine	8,6%	13,2%	11,2%
Soggetti con rischio CVD $\geq 20\%$	203	70	273
Soggetti con rischio CVD $\geq 20\%$ sotto trattamento con statine	18,2%	91,4%	37,0%

Tabella VI
Stima della prevalenza dei pazienti OEC trattati continuativamente con statine secondo le condizioni di rischio cardiovascolare (CVD) codificate dalla nota 13 (modificata da [24])

Costo della prevenzione con statine

Il concetto di prevenzione cardiovascolare deve essere necessariamente distinto in due orientamenti differenti: la strategia di popolazione e la strategia individuale.

La strategia individuale mira ad identificare, mediante l'uso di indagini anamnestiche, cliniche e biochimiche, i soggetti che all'interno di una popolazione corrono un rischio particolarmente alto di cardiopatia ischemica. La strategia di popolazione si basa invece sul fatto che la maggior parte dei casi di cardiopatia ischemica è dovuta all'esposizione di numerosi soggetti a fattori di rischio moderatamente elevati e mira quindi alla riduzione su larga scala di tali fattori. Tale intervento può indurre un effetto di notevole proporzioni a livello collettivo, in termini ad esempio di vite salvate, ma il rischio di cardiopatia ischemica per l'individuo preso singolarmente si riduce solo in misura minima. Il significato di tutto ciò è che, specialmente se si tratta di abitudini o fattori di rischio diffusi, il guadagno totalizzato dalla popolazione va ben oltre quello realizzato dalla singola persona. Questo fenomeno è noto come "paradosso della prevenzione".

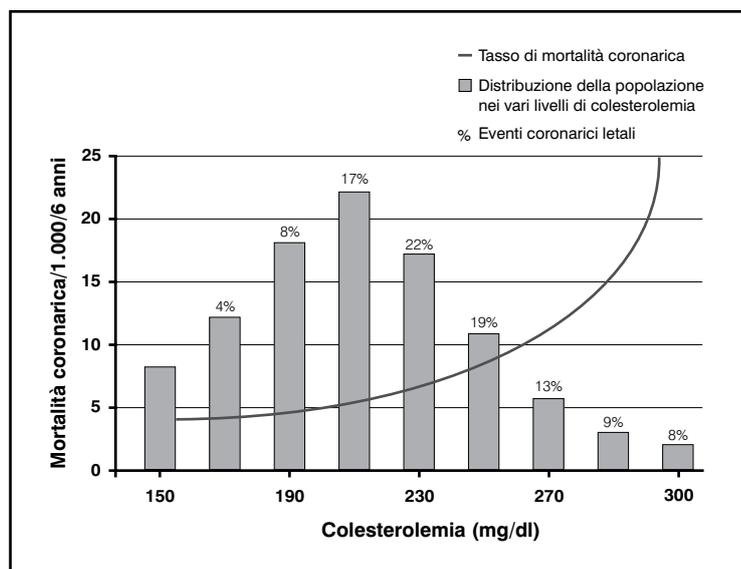


Figura 2
Tasso di mortalità e percentuale di eventi coronarici letali in relazione ai diversi livelli di colesterolemia nello studio Whitehall [14]

La Figura 2, che correla il rischio di mortalità coronarica e la percentuale di eventi letali attribuibili a vari livelli di colesterolemia della popolazione di 18.000 uomini americani partecipanti al WHITEHALL Study [25], illustra graficamente tale concetto.

Come si evince dal grafico, una larga percentuale di eventi ($\cong 70\%$) si verifica in persone con livelli medi di colesterolemia (valori compresi fra 170 e 250 mg/dl) che sarebbero ignorati da approcci di tipo individuale mirati solo ai soggetti ad alto rischio.

Altri studi hanno confermato questi dati; ad esempio in uno studio retrospettivo condotto su uomini e donne (N=183) di giovane età (inferiore rispettivamente a 55 e ai 65 anni) ricoverati in unità coronarica per infarto miocardico si è osservato che solo il 14% dei pazienti avevano livelli di c-LDL elevati (>160 mg/dl) (Figura 3) [26].

Le due strategie, di popolazione e individuale, non si escludono a vicenda, bensì sono complementari e l'uso corretto dell'una può migliorare l'efficacia dell'altra. Ad esempio il fumo di sigaretta, la sedentarietà, il sovrappeso sono fattori comuni di rischio per i quali un intervento educativo di massa è essenziale. D'altro canto, i soggetti con rischio particolarmente alto richiedono una terapia individuale e aggressiva, mentre per pazienti con un livello medio di colesterolemia il trattamento ipolipemizzante ha come obiettivo una riduzione del 20-30% del livello di c-LDL per raggiungere il target.

La variabilità interindividuale della risposta alle statine e l'assenza di trial comparativi su end-point forti rende molto complessa la loro classificazione in termini di efficacia; tuttavia alcuni studi hanno determinato mediante confronto indiretto un'equivalenza terapeutica media, in termini di riduzione percentuale di c-LDL, tra le varie molecole nei livelli-dose usati nella pratica clinica [27-31].

Tra le statine disponibili in Italia, riportiamo in Tabella VII le formulazioni che indicativamente riducono il livello di c-LDL del 20-30% circa e il relativo costo giornaliero calcolato in base al prezzo al pubblico, mentre in Tabella VIII valorizziamo gli schemi posologici necessari per riduzioni del livello di c-LDL superiori al 30%. In presenza di più confezioni con un diverso numero di compresse al loro interno, sono state selezionate per il calcolo le confezioni con minor costo/compressa.

I valori riportati nelle Tabelle VII e VIII sono medi e, pertanto, validi a livello di popolazione; a livello individuale, invece, non sono stati identificati parametri in grado di stabilire a priori quale sia la molecola con il miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità.

Ne consegue che per il singolo paziente è pressoché indifferente cominciare la terapia con un farmaco oppure con un altro, vista l'equivalenza delle probabilità di successo a priori.

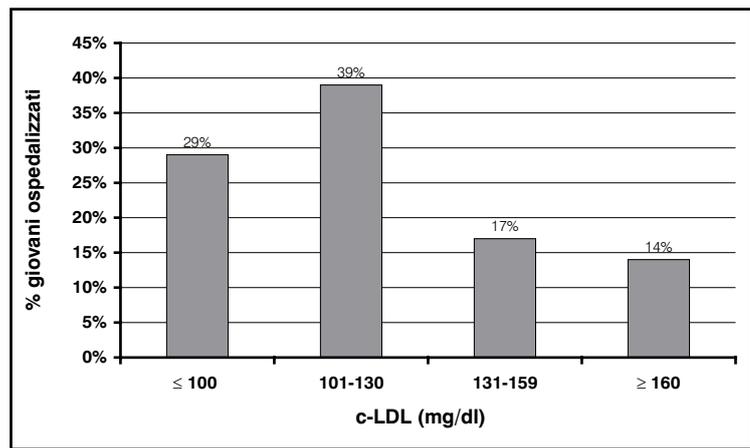


Figura 3

Distribuzione per livelli c-LDL di pazienti giovani ospedalizzati per infarto del miocardio [26]

Principio attivo	Dose/die	Range di riduzione % c-LDL	Costo giornaliero al pubblico
Fluvastatina	40 mg	25-27%	0,87 euro
Lovastatina	20 mg	27-29%	0,81 euro
Pravastatina	20 mg	24-27%	1,27 euro
Simvastatina	20 mg	30-35%	1,24 euro
Atorvastatina*	10 mg	34-39%	1,04 euro
Rosuvastatina*	5 mg	38-39%	0,89 euro

Tabella VII

Costo-terapia delle statine impiegate per ottenere un range di riduzione del livello c-LDL del 20-30% circa (prezzi al pubblico in base a GU n.156 del 7.7.2006-suppl. ordinario n.161) [27-31]

* Per la valorizzazione è stato considerato il dosaggio più basso disponibile

Principio attivo	Dose/die	Range di riduzione % c-LDL	Costo giornaliero al pubblico
Atorvastatina*	10 mg	34-39%	1,04 euro
	20 mg	41-45%	1,64 euro
Fluvastatina	80 mg	33-35%	1,07 euro
Lovastatina*	40 mg	32-37%	1,62 euro ⁺⁺
Pravastatina*	40 mg	30-34%	2,46 euro
Rosuvastatina [#]	5 mg	38-39%	0,89 euro
	10 mg	44-46%	1,03 euro
Simvastatina*	40 mg	37-41%	1,75 euro

Tabella VIII

Costo di terapia delle statine impiegate per riduzioni del livello c-LDL superiori al 30% (prezzi al pubblico in base a GU n.156 del 7.7.2006-suppl. ordinario n.161) [27-31]

* Molecola utilizzabile fino a un dosaggio di 80 mg/die; per ogni raddoppio della dose è stimata una ulteriore diminuzione del livello c-LDL del 6%

[#] Molecola utilizzabile fino al dosaggio di 40 mg/die; per ogni raddoppio della dose è stimata una ulteriore diminuzione del livello c-LDL del 6%

⁺⁺ Prezzo riferito a due compresse/die da 20 mg

Assumendo la prospettiva della collettività, come rimarcato anche dagli esperti del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), sarebbe invece razionale orientare

la scelta della strategia terapeutica adottando il principio di convenienza: la scelta di iniziare con un farmaco a basso costo d'acquisizione permette di contenere l'investimento iniziale e di limitare gli sprechi dovuti a interruzione del trattamento o switch a un'altra statina [32].

Lovastatina rappresenta la molecola, tra quelle rimborsate dal SSN, col minor costo giornaliero in grado di indurre una riduzione di c-LDL del 20-30%; ciò rende questa molecola una valida opzione per il trattamento di prima linea nei soggetti con livelli medi di colesterolemia, una popolazione su cui inoltre è stata dimostrata l'efficacia in studi con endpoint forti, quali morbilità e mortalità cardiovascolari.

Sulla base della riduzione del rischio di evento cardiovascolare indotta dal trattamento con lovastatina è possibile calcolare il numero di pazienti che è necessario trattare con tale farmaco (NNT) per evitare un evento, e i relativi costi farmaceutici.

Secondo i dati di efficacia riportati dallo studio AFCAPS/TexCAPS, l'NNT per la prevenzione di un primo evento coronarico maggiore in 5,2 anni in soggetti con rischio assoluto del 10% circa in 10 anni è pari a 49,2 pazienti.

Il costo di lovastatina per evento evitato, calcolato in base allo schema posologico adottato nel trial (primi tre mesi di trattamento 20 mg/die con successivo passaggio del 50% dei pazienti a 40 mg/die per non raggiungimento del target) equivale a circa 76.000 euro.

Secondo il tariffario DRG, sulla base del quale il SSN rimborsa le spese di ospedalizzazione a ospedali e istituti convenzionati, il ricovero per infarto del miocardio non complicato costa al sistema sanitario circa 3.650 euro; con la comparsa di complicanze tale tariffa aumenta notevolmente, fino a superare i 20.000 euro in caso, ad esempio, di interventi chirurgici di rivascularizzazione cardiaca.

Sebbene per realizzare un'accurata analisi di costo/efficacia sia necessario tenere in considerazione tutte le variabili pertinenti e svolgere un attento adattamento dei risultati sperimentali al contesto reale, confrontando semplicisticamente il costo farmaceutico per evento prevenuto e il costo del ricovero emerge che il consumo di risorse sanitarie legate all'impiego di lovastatina, e più in generale di tutte le statine, è solo in minima parte bilanciato dai costi di ospedalizzazione risparmiati. Questa strategia sarebbe antieconomica per il Sistema Sanitario che è pertanto costretto a definire un valore soglia di rischio oltre il quale rimborsare il farmaco. La convenienza del trattamento con statine aumenta infatti all'aumentare del rischio. Ad esempio, il numero di pazienti con livello di rischio del 30% (anziché del 10% come nell'esempio precedente) che è necessario trattare per 5,2 anni per evitare un evento passa da 49,2 a 17,48 pazienti, per un costo di terapia con lovastatina pari a circa 27.000 euro,

assumendo, conservativamente, che la riduzione del 37% (AFCAPS/TexCAPS) del rischio sia indipendente dal suo valore assoluto.

A questo livello di rischio il costo farmacologico per evento evitato non si discosta molto da alcune tariffe DRG rimborsate dal SSN per eventi cardiovascolari acuti ed è ragionevole supporre che se si considerasse il costo complessivo di un evento, compresi ad esempio i costi legati all'assistenza medica e domiciliare, alle terapie di riabilitazione e alla perdita di giorni di lavoro, l'investimento economico richiesto dalla terapia con statine risulterebbe ampiamente bilanciato dai risparmi indotti dalla prevenzione, costituendo un risparmio per il Sistema Sanitario oltre che, naturalmente, un beneficio clinico e di qualità di vita per il paziente. Sotto il livello soglia di rischio (attualmente pari al 20%) il farmaco è a carico del paziente; d'altro canto, come evidenziato in precedenza, dal punto di vista numerico gran parte degli eventi cardiovascolari avvengono in soggetti a rischio non elevato. Per i soggetti che potrebbero trarre beneficio dalla terapia con statine, ma che non soddisfano i requisiti per la rimborsabilità, la valutazione di convenienza diventa altamente soggettiva e dipende dalla "willingness to pay" del singolo paziente per tale beneficio. Questa disponibilità a pagare a sua volta è influenzata dalla personalità del soggetto, dallo status socio-economico, dal background culturale e dal livello di consapevolezza di rischi, benefici e costi delle alternative disponibili, compresa la rinuncia al trattamento. È qui che il medico, in particolare quello di medicina generale, può e deve svolgere un ruolo cruciale di guida e sostegno alla decisione di intraprendere o meno la terapia preventiva.

Analisi farmacoeconomiche più complesse hanno confermato la costo/efficacia degli inibitori della HMG-CoA reduttasi utilizzati in prevenzione primaria in soggetti a rischio cardiovascolare aumentato.

Hay e Sterling hanno dimostrato, sulla base dei risultati di un modello economico, che negli USA lovastatina è costo/efficace nella prevenzione cardiovascolare in pazienti di età compresa fra 45 e 74 anni, senza malattia CV manifesta, ma con basso livello di c-HDL, e che è più conveniente dei fibrati, per quanto anche gemfibrozil sia risultato costo/efficace. La definizione di trattamento costo/efficace, in questo come in altri studi, è basata sul riscontro di un costo per QALY (anno di vita guadagnato, ponderato per la qualità di vita) inferiore a 50.000 dollari, valore assunto come soglia massima della disponibilità a pagare della società per i benefici sanitari. In tutti i casi analizzati il costo/QALY è risultato inferiore nei pazienti di sesso maschile e nelle classi di età più elevata, confermando la nozione che la convenienza del trattamento con statine aumenta all'aumentare del livello di rischio [33].

Benner e colleghi hanno utilizzato un modello analitico decisionale per confrontare la costo/efficacia in prevenzione primaria delle principali statine attualmente disponibili sul mercato.

I dati di efficacia sono stati estrapolati da due vasti trial: uno di confronto tra rosuvastatina e atorvastatina e l'altro tra rosuvastatina, pravastatina e simvastatina. L'efficacia di fluvastatina e di lovastatina è stata stimata mediante il principio dell'equivalenza fra dosi sulla base dei dati presenti in letteratura. Nel modello teorico, una coorte ipotetica di pazienti con c-LDL compreso fra 160 mg/dl e 250 mg/dl cominciava la terapia con una delle statine alla

starting-dose raccomandata e ogni paziente, a seconda del raggiungimento o meno del target stabilito dal NCEP-ATP II (National Cholesterol Education Program-Second Adult Treatment Panel), manteneva la stessa dose o aumentava il dosaggio assunto (secondo lo schema adottato nei due trial di riferimento). Nei casi in cui l'obiettivo terapeutico non veniva raggiunto nemmeno alla massima dose raccomandata, il paziente proseguiva comunque il follow-up con la terapia di mantenimento a tale dose.

Per ogni principio attivo la costo/efficacia incrementale è stata calcolata rispetto all'alternativa immediatamente meno costosa.

	Hay JW, 2005 [33]	Benner et al. [34]	Russell et al. [35]	Brandle et al. [36]
Obiettivo	Confrontare costo/efficacia di gemfibrozil, fenofibrato e lovastatina in prevenzione primaria di CVD	Confrontare costo/efficacia di atorvastatina, fluvastatina, lovastatina (generico), pravastatina, rosuvastatina e simvastatina in prevenzione primaria di CVD	Valutare costo/efficacia di atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina e no trattamento in prevenzione primaria e secondaria di CAD	Valutare costo incrementale di atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina e pravastatina per paziente, in prevenzione primaria di eventi coronarici maggiori
Soggetti	Pazienti con età compresa fra 45 e 74 anni e bassi livelli di c-HDL	Pazienti con livello c-LDL ≥ 160 mg/dl e < 250 mg/dl	Pazienti a rischio di CAD o con evento coronarico pregresso valutati secondo l'equazione di Framingham	Pazienti con diabete e c-LDL ≥ 100 mg/dl
Metodo	- Modello analitico decisionale - Fonte dati di efficacia: letteratura - Costi: USA - Prospettiva: collettività - Orizzonte temporale: durata della vita	- Modello analitico decisionale - Fonte dati di efficacia: RCTs - Costi: USA - Prospettiva: terzo pagante (es. assicurazione sanitaria) - Orizzonte temporale: 1 e 3 anni	- Modello di Markov - Fonte dati di efficacia: RCTs - Costi: Canada - Prospettiva: Sistema Sanitario - Orizzonte temporale: 1 anno	- Analisi dei costi - Fonte dati di efficacia: RCTs e linee guida - Costi: USA - Prospettiva: sistema sanitario - Orizzonte temporale: 1 anno
Costi considerati	Costi sanitari diretti: - farmaci - eventi avversi - visite mediche - ospedalizzazioni	Costi sanitari diretti: - farmaci - assistenza medica - esami di laboratorio	Costi sanitari diretti: - farmaci - visite mediche - costo dell'evento acuto e di follow-up	Costi sanitari diretti - farmaci - esami di laboratorio - effetti collaterali dei farmaci - costo trattamento evento acuto
Misure di efficacia	QALYs	- Riduzione % di c-LDL basale - Aumento % di c-HDL basale - % pazienti che raggiungono i livelli di c-LDL stabiliti dal NCEP-ATP II	Anni di vita guadagnati	- Riduzione del livello c-LDL - Eventi coronarici prevenuti in seguito alla riduzione di c-LDL
Risultati principali	- Gemfibrozil più costo/efficace di fenofibrato in tutti i pazienti - Lovastatina più costo/efficace di gemfibrozil per gli uomini, eccetto all'età di 45 anni, e per le donne in tutte le classi di età e più costo/efficace di fenofibrato in tutti i pazienti	- Rosuvastatina domina atorvastatina, pravastatina, simvastatina - Lovastatina generico domina fluvastatina - ICER rosuvastatina vs lovastatina: - \$ 8 per riduzione di 1% di c-LDL - \$ 41 per aumento di 1% di c-HDL - \$ 436 per paziente che raggiunge il livello di c-LDL del NCEP-ATP II	- Costo /anno di vita guadagnato < 50.000 dollari canadesi per uomini con più di 45 anni e con c-LDL > 160 mg/dl e per donne a rischio elevato - ICER vs no trattamento minimo per atorvastatina e massimo per pravastatina	Costo incrementale annuale/pazienti vs no trattamento: - c-LDL basale 100-129 mg/dl: - atorvastatina \$ 780, - simvastatina \$ 850, - lovastatina \$ 530, - fluvastatina \$ 480, - pravastatina \$ 950 - c-LDL basale ≥ 130 : - da \$ 590 a \$ 1.920 a seconda del livello basale e della statina utilizzata

Tabella IX

Costo/efficacia di lovastatina e di altre terapie ipolipemizzanti: riassunto degli studi

CVD=malattia cardiovascolare; NCEP-ATP II=National Cholesterol Education Program-Second Adult Treatment Panel; ICER=rappporto costo/efficacia incrementale; QALYs=anni di vita guadagnati ponderati per la qualità di vita; RCTs=trial clinici randomizzati, CAD=coronaropatia

La riduzione media del c-LDL è risultata pari al 46%, al 38% e al 37% rispettivamente per rosuvastatina, atorvastatina e simvastatina; pravastatina, lovastatina e fluvastatina hanno mostrato una riduzione del 30%. Il costo di terapia per il primo anno è risultato di 1.208 dollari per lovastatina, di 1.242 dollari per fluvastatina, di 1.326 dollari per rosuvastatina, di 1.401 dollari per atorvastatina, di 1.778 dollari per pravastatina e di 1.955 dollari per simvastatina. Dal confronto rosuvastatina e lovastatina sono risultate le strategie più costo/efficaci: lovastatina domina fluvastatina, mentre rosuvastatina domina le restanti molecole. Il costo per unità di beneficio aggiuntiva (o ICER – rapporto di costo/efficacia incrementale) di rosuvastatina vs. lovastatina per il primo anno di trattamento è risultato di 8 dollari per ulteriore riduzione dell'1% di c-LDL, 41 dollari per ulteriore aumento dell'1% di c-HDL e 436 dollari per ulteriore paziente che raggiunge il target ATP II [34].

Anche Russel [35] e Brandle [36] hanno confrontato la costo/efficacia delle principali statine in prevenzione primaria.

Dal modello di Markov implementato da Russel e colleghi è risultato un costo per anno di vita guadagnato inferiore ai 50.000 dollari canadesi per gli uomini di età superiore ai 45 anni e con c-LDL maggiore di 160 mg/dl e per le donne a rischio elevato, con un rapporto di costo/efficacia incrementale, rispetto al non trattamento, minimo per atorvastatina e massimo per pravastatina [35].

Brandle e colleghi hanno calcolato il costo incrementale annuale del trattamento con statine in pazienti diabetici, definito come il costo della terapia farmacologica scorporato del costo degli eventi prevenuti dal trattamento. L'efficacia di ogni statina sul livello di c-LDL è stata stimata in base ai dati disponibili in letteratura; l'effetto di tale riduzione sull'incidenza di eventi in pazienti diabetici è stata calcolata in base ai risultati dell'analisi per sottogruppi dell'Heart Protection Study e il numero di eventi evitati/paziente/anno è stato calcolato mediante confronto con il gruppo placebo.

Il costo incrementale è risultato pari a 480 dollari/paziente/anno per fluvastatina, 530 dollari per lovastatina, 780 dollari per atorvastatina, 850 dollari per simvastatina e 950 dollari per pravastatina in pazienti con c-LDL compreso fra 100-129 mg/dl; per valori di c-LDL superiori il costo incrementale varia da 590 a 1.920 dollari, a seconda del livello di c-LDL basale e della molecola utilizzata [36].

I risultati di questi studi sono concordi nell'indicare la costo/efficacia di lovastatina e degli altri inibitori della HMG-CoA reductasi, benché le differenze di contesto geografico e sociale, dei prezzi dei farmaci, delle tariffe ospedaliere e dell'organizzazione sanitaria non permettano la diretta trasposizione di questi dati alla realtà italiana.

Riportiamo in Tabella IX caratteristiche e principali risultati degli studi finora descritti.

CONCLUSIONI

L'impiego delle statine come strategia per la prevenzione cardiovascolare, inizialmente limitato ai pazienti ipercolesterolemici già affetti da patologie cardiovascolari, ha subito dagli anni '90 a oggi profondi cambiamenti. Alcuni vasti trial clinici hanno infatti dimostrato la loro efficacia nella riduzione di eventi cardiovascolari anche in pazienti senza patologia manifesta, ma con livelli elevati di colesterolo e, più recentemente, anche in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare e lipidemia nella norma o solo moderatamente elevata.

Questa evoluzione ha modificato profondamente l'approccio alla terapia con statine, spostando i parametri di prescrizione del farmaco dal singolo fattore al profilo di rischio complessivo.

Anche i criteri di rimborsabilità hanno recepito tali innovazioni, stabilendo un valore soglia di rischio assoluto oltre il quale il farmaco è a carico del SSN, indipendentemente dalla colesterolemia presa singolarmente.

Anche se mancano le dimostrazioni relative alla realtà italiana, la letteratura internazionale indica in maniera concorde la costo/efficacia delle statine utilizzate in base a questi criteri. Ciononostante, alcune indagini hanno evidenziato che la percentuale di pazienti trattati con statine sul complesso dei pazienti che potrebbero trarne beneficio è ancora piuttosto limitata nel nostro Paese. Il potenziamento dell'utilizzo delle statine appare dunque auspicabile dai punti di vista clinico ed economico, ma richiede alti investimenti in spesa farmaceutica.

Allo stato attuale, le evidenze disponibili non dimostrano la superiorità di una molecola sulle altre nel ridurre l'incidenza di eventi coronarici o cerebrovascolari; pertanto, sebbene la scelta del farmaco debba essere altamente individualizzata e la dose aggiustata gradualmente per il raggiungimento del target, nel momento in cui si decide di cominciare la terapia, la scelta di un farmaco a basso costo di acquisto può contribuire a limitare l'impatto della prevenzione cardiovascolare sulla spesa sanitaria e a ridurre lo spreco di risorse collegato all'eventuale abbandono della terapia.

Lovastatina, nonostante sia stata la prima statina disponibile in terapia e autorizzata per l'uso umano, è stata introdotta solo recentemente sul mercato italiano. Il prezzo d'acquisto inferiore a quello dei competitori (a dosaggi equipotenti) e il consolidato profilo di efficacia e di tollerabilità rendono questa molecola una valida alternativa terapeutica a disposizione del medico e un'opportunità di risparmio per il SSN.

BIBLIOGRAFIA

1. Distribuzione dei fattori di rischio: Colesterolemia e lipidi. <http://www.cuore.iss.it/distribuzione/colesterolemia.asp>
2. Relazione sullo stato sanitario del paese 2003-2004 http://www.ministerosalute.it/resources/static/pubblicazioni/Salute_e_malattia.pdf
3. Mortalità per malattie cardiovascolari. <http://www.cuore.iss.it/malattie/mortalita.asp>
4. Incidenza delle malattie cardiovascolari. <http://www.cuore.iss.it/malattie/incidenza.asp>
5. <http://www.epicentro.iss.it/ben/2005/luglio-agosto/1.htm>
6. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on Statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886-892
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994 Nov 19; 344: 1383-9
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16; 333: 1301-7
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3; 335: 1001-9
10. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998 Nov 5; 339: 1349-57
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998 May 27; 279: 1615-22
12. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Sega R et al. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40: 393-399
13. Progetto cuore. Carta del rischio cardiovascolare <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>
14. Documento di indirizzo: Colesterolo. L'uso delle carte di rischio per identificare gli individui a rischio coronarico aumentato. <http://www.pnlg.it/LG/005colest/4-strategie.htm>
15. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Boccuzzi SJ et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994 Mar; 89: 959-68
16. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993 Nov 15; 119: 969-76
17. Rackley CE. Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1996 Sep; 19: 683-9
18. Probstfield JL, Margitic SE, Byington RP, Espeland MA, Furberg CD. Results of the primary outcome measure and clinical events from the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study. *Am J Cardiol* 1995 Sep 28; 76: 47C-53C
19. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne CA, Franklin FA, Grillo RB et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up. *Am J Cardiol* 1994 Oct 1; 74: 667-73
20. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005 Mar-Apr; 22: 163-71
21. Perreault S, Blais L, Lamarre D, Dragomir A, Berbiche D, Lalonde L et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol* 2005 May; 59: 564-73
22. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006 Feb 22.
23. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale 2003. http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.83101.1140172488141.pdf?id=111.83108.1140172488742

24. Palmieri L, Trojani M, Vanuzzo D, Panico S, Giampaoli S. Appropriatelyzza di uso delle statine nelle persone a elevato rischio cardiovascolare. *Bollettino Epidemiologico Nazionale – Notiziario ISS - Vol. 17 – n. 3. Marzo 2004.* www.epicentro.iss.it/ben/2004/marzo/2.htm
25. Rose G, Shipley M. Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Aug 2; 293: 306-7
26. Akosah KO, Cerniglia RM, Havlik P, Schaper A. Myocardial Infarction in Young Adults With Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels ≤ 100 mg/dL. *Chest* 2001; 120: 1953-1958
27. Maron DJ, Fazio S, Linton MRF. Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213
28. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582–587
29. Food and Drug Administration. Rosuvastatin Calcium (marketed as Crestor) Information. www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21366slr0051bl.pdf
30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB Jr, Clark LT, Donald B et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239
31. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Jun 28; 326: 1423
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Gennaio 2006. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA094guidance>
33. Hay JW, Sterling KL. Cost effectiveness of treating low HDL-cholesterol in the primary prevention of coronary heart disease. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 133-41
34. Benner JS, Smith TW, Klingman D, Tierce JC, Mullins CD, Pethick N et al. Cost-effectiveness of rosuvastatin compared with other statins from a managed care perspective. *Value Health* 2005 Nov-Dec; 8: 618-28
35. Russell MW, Huse DM, Miller JD, Kraemer DF, Hartz SC. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition in Canada. *Can J Clin Pharmacol* 2001 Spring; 8: 9-16
36. Brandle M, Davidson MB, Schriger DL, Lorber B, Herman WH. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Jun; 26: 1796-801