

Profilo costo/efficacia di atorvastatina nel paziente coronaropatico

Simona Cammarota ⁽¹⁾, Enrica Menditto ⁽¹⁾, Daria Putignano ⁽¹⁾, Anna Citarella ⁽¹⁾



ABSTRACT

Introduction: recent clinical trials found that high-dose statin therapy, compared with conventional-dose statin therapy, reduces the risk of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes (ACS) and stable coronary artery disease (CAD). With the introduction of simvastatin and pravastatin generics and the next patent expiration of atorvastatin, projected for 2011 in Italy, it is natural to ask: what is the most cost-effective treatment for a rational use of resources?

Aim: the aim of this study was to estimate the cost-effectiveness of high-dose atorvastatin versus conventional standard-dose statins based on the scenario of atorvastatin price evolution.

Methods: a cost-effectiveness analysis was conducted in the perspective of the Italian National Health Service over the 4.9 years time horizon. Clinical data were obtained from a pooled analyses of the 3 clinical trials that directly compared high-dose atorvastatin with conventional standard-dose statins in patients with either ACS or CAD. Hospitalizations were quantified based on the Italian National Health Service tariffs and drug costs according to the Italian National Therapeutic Formulary (2009). Assuming the cost of atorvastatin reduces in line with that observed for simvastatin when the patent expires, 3 scenarios were constructed: atorvastatin current price (scenario 1); 55% price discount (scenario 2); 65% price discount (scenario 3). Effects were measured in terms of primary composite endpoint (coronary death or any adverse cardiovascular event). All costs were discounted at 3% per annum. Sensitivity analyses were performed to assess the robustness of findings.

Results: intensive therapy with atorvastatin provided a hospitalization cost saving of 245,519.36 € per 1,000 patients. Under the assumptions established for scenario 1 and scenario 2, the incremental cost-effectiveness of treatment with atorvastatin 80 mg was estimated to be 20,289.72 € and 917.05 € for patient free from event, respectively; it was cost-saving for the scenario 3.

Conclusions: high-dose atorvastatin represented a cost-effective use of healthcare resources in Italy. If the cost of atorvastatin reduces by 65% when the patent expires, for every million patient with SCA or CAD stable, treated for 5 years, the high-dose atorvastatin strategy potentially yields a cost-saving of ~2,4 billion € for the NHS.

Keywords: atorvastatin, cost-effectiveness analysis, statins

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2010; 11(2): 83-89

INTRODUZIONE

La sindrome coronarica acuta (SCA) è una comune complicanza delle malattie cardiovascolari che comprende un'ampia gamma di disturbi coronarici acuti tra cui l'angina instabile e l'infarto del miocardio. L'impatto socioeconomico attribuibile alla SCA è rilevante e presenta una notevole variabilità tra i diversi Paesi. L'analisi di Taylor e colleghi [1], pubblicata nel 2007, ha fornito una stima della mortalità e dei costi diretti associati alla SCA nel primo anno dalla diagnosi in 5 diversi Paesi europei (Gran Bretagna, Francia, Germania, Italia e Spagna). I risultati dello studio mostrano che il numero di morti nel primo anno va da 22.500 in Spagna fino a 90.000 in Germania. Il costo totale annuo imputabile alla SCA è di circa € 1,9 miliardi in

Gran Bretagna, contro € 1,3 miliardi in Francia, € 3,3 in Germania, € 3,1 in Italia e € 1,0 in Spagna; mentre il costo annuo per paziente va da € 7.009 in Gran Bretagna a € 12.086 in Italia. Circa i tre quarti della spesa sono attribuibili alle ospedalizzazioni e agli interventi di rivascolarizzazioni, mentre le terapie farmacologiche costituiscono solo il 14-25%.

Studi recenti hanno evidenziato l'efficacia della terapia con atorvastatina 80 mg/die, un inibitore della HMG-CoA reduttasi (statina), nel trattamento ipocolesterolemizzante del paziente con sindrome coronarica acuta. Nel 2001 lo studio MIRACL [2] ha indagato il beneficio di un trattamento precoce con atorvastatina 80 mg nell'angina instabile o infarto acuto del miocardio, in relazione alle proprietà di questa mole-

⁽¹⁾ CIRFF, Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi Federico II, Napoli

Corresponding author

Simona Cammarota
simona.cammarota@unina.it

cola che vanno oltre l'attività ipolipemizzante (capacità di stabilizzare la placca aterosclerotica, effetto protettivo sull'endotelio, attività antitrombogenica e antinfiammatoria). Lo studio MIRACL ha dimostrato una riduzione relativa del rischio combinato di successivi eventi clinici (morte ed eventi ischemici non fatali) del 16% ($p < 0,048$) rispetto al placebo, dopo un follow-up di 16 settimane. La significatività borderline di questo risultato ha richiesto ulteriori conferme. Il successivo trial, PROVE-IT TIMI 22 [3] pubblicato nel 2004, ha valutato l'efficacia del trattamento precoce con atorvastatina 80 mg ampliando l'orizzonte temporale a 2 anni. In realtà lo studio PROVE-IT era stato disegnato con lo scopo principale di dimostrare la non inferiorità del trattamento standard con pravastatina 40 mg/die vs il trattamento più aggressivo con atorvastatina 80 mg/die in soggetti con sindrome coronarica acuta. I risultati non hanno consentito di stabilire l'equivalenza terapeutica tra le due alternative ma, anzi, hanno evidenziato la superiorità del trattamento aggressivo nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (riduzione del rischio del 16%, $p = 0,005$). Lo studio A to Z (*Aggrastat to Zocor*) [4] condotto negli stessi anni, ha mostrato che la strategia aggressiva con simvastatina 40-80 mg (1 mese simvastatina 40 mg/die poi aumento a 80 mg/die) nei pazienti con SCA non portava benefici aggiuntivi rispetto a quella standard (4 mesi placebo e poi simvastatina 20 mg/die), ma di contro ha evidenziato una maggiore tossicità associata all'alto dosaggio. Secondo l'editoriale di Nissen, pubblicato sullo stesso numero della rivista JAMA, i diversi risultati ottenuti in questi studi confermano l'ipotesi che l'efficacia clinica delle statine non è spiegabile solo dalla riduzione del colesterolo LDL, ma è importante tener conto anche della diversa attività antinfiammatoria e antiproliferativa mostrata dalle molecole [5]. Una recente metanalisi, eseguita da Cannon e colleghi [6], ha confermato l'efficacia clinica della terapia con statine ad alte dosi in pazienti con SCA o con coronaropatia stabile, a seguito dell'analisi individuale e del

pool di informazioni cliniche provenienti da 4 trial di confronto con l'alternativa a dosi standard (PROVE-IT TIMI 22, IDEAL, TNT e A to Z) sottolineando l'importanza di un trattamento precoce.

Nel 2007 l'abbassamento di prezzo di simvastatina e pravastatina in Italia, legato alla scadenza del brevetto, e l'introduzione sul mercato farmaceutico nazionale di atorvastatina 80 mg ha indotto valutazioni economiche tra trattamenti ipolipemizzati aggressivi e trattamenti a dose standard. Le analisi costo/efficacia condotte da Mantovani e colleghi [7-9], adattando alla realtà italiana i risultati dei principali trial di confronto tra le alternative citate, hanno dimostrato come la terapia con atorvastatina 80 mg/die sia anche costo/efficace rispetto al trattamento a dosi standard.

La prossima scadenza della copertura brevettuale di atorvastatina, prevista per fine 2011, rende attuale una rivalutazione del profilo farmacoeconomico della molecola nella logica di un razionale utilizzo delle risorse. L'introduzione sul mercato del farmaco equivalente determinerà una riduzione di prezzo, che se sarà in linea con quanto avvenuto per simvastatina, risulterà del 55-65%.

Sulla base di tale considerazione il presente studio si propone di valutare l'impatto economico nello scenario italiano del trattamento ad alte dosi con atorvastatina 80 mg, rispetto alla terapia a dosi standard (atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg) in soggetti coronaropatici.

METODI

La presente valutazione economica è stata eseguita applicando la tecnica di analisi di tipo costo/efficacia [10]. Il pool di informazioni cliniche è stato tratto dai 3 trial clinici randomizzati che hanno confrontato direttamente l'efficacia di atorvastatina 80 mg vs la terapia con statine a dosi standard in pazienti con SCA o coronaropatia stabile: PROVE-IT TIMI 22 [3], IDEAL (*Incremental Decrease in End points through*

	PROVE-IT TIMI 22 [3]	TNT [12]	IDEAL [11]
Pazienti (n.)	4.162	10.001	8.888
Caratteristiche dei pazienti	Post SCA	Coronaropatia stabile	Coronaropatia stabile
Follow-up (anni)	2,0	4,9	4,8
Trattamento	Pravastatina 40 mg vs atorvastatina 80 mg	Atorvastatina 10 mg vs atorvastatina 80 mg	Simvastatina 20 mg vs atorvastatina 80 mg
End-point primario	Morte, infarto miocardico fatale e non fatale, angina richiedente ospedalizzazione (> 30 giorni) e ictus	Morte coronarica, ospedalizzazione per infarto miocardico, arresto cardiaco non fatale e ictus	Morte coronarica, ospedalizzazione per infarto miocardico, arresto cardiaco non fatale

Tabella I

Disegno e caratteristiche al baseline dei 3 trial inclusi nell'analisi costo/efficacia

SCA = sindrome coronarica acuta

Aggressive Lipid lowering) [11] e TNT (Treating To New Targets) [12].

In Tabella I sono riassunte le caratteristiche degli studi in esame. Nel complesso i 3 trial hanno arruolato 23.051 soggetti assegnati alla terapia ipocolesterolemizzante come segue: pravastatina 40 mg/die (n = 2.063) vs atorvastatina 80 mg/die (n = 2.099) nel PROVE-IT TIMI 22, simvastatina 20-40 mg/die (n = 4.449) vs atorvastatina 80 mg/die (n = 4.439) nell'IDEAL e atorvastatina 10 mg/die (n = 5.006) vs atorvastatina 80 mg/die (n = 4.995) nel TNT. Le analisi sono riferite a ipotetiche coorti di 1.000 pazienti assegnate alle due alternative a confronto: atorvastatina 80 mg/die vs terapia con statine a dosaggio standard (atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die). La prospettiva adottata è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) utilizzando l'orizzonte temporale più ampio di 4,9 anni, raggiunto nello studio TNT.

L'analisi è stata eseguita calcolando il rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) come rapporto della differenza dei costi delle due alternative in relazione alla differenza di efficacia. L'ICER è espresso come costo per evento evitato [10].

Effetti

Sono stati identificati, misurati e quantificati gli eventi incorsi durante il periodo di osservazione degli studi in esame. La percentuale di eventi registrati nei due gruppi di trattamento dello studio PROVE-IT, riferiti a 2 anni di follow-up, si è assunta costante per l'orizzonte temporale utilizzato nell'analisi. L'efficacia è espressa in termini di eventi evitati. L'endpoint primario composito considerato nella nostra analisi è stato: incidenza di morte coronarica o di un qualsiasi evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico, angina instabile richiedente ospedalizzazione, rivascolarizzazione e ictus). Un'analisi del relativo odds è stata eseguita utilizzando il metodo di Mantel Haenszel basato sul *fixed-effects model* [6]. Il risultato è espresso come *odds ratio* (OR) con il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC) e *p value*. Un *p value* < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Costi

In accordo con la prospettiva adottata sono stati misurati i costi diretti sanitari. I costi delle ospedalizzazioni sono stati calcolati in base alla versione 19.0 del sistema tariffario DRG (*Diagnosis Related Group*) [13] considerando, qualora potessero esistere più tariffe per l'evento clinico in esame, il costo medio pesato per frequenza di evento secondo le più recenti informazioni disponibili sui ricoveri ospedalieri in Italia (Schede di Dimissioni Ospedaliere, 2008) [14]. Nel calcolo del costo medio pon-

derato delle rivascolarizzazioni coronariche si è tenuto conto dei DRG 516, 517 e 518 che hanno sostituito il DRG 112 "Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea" presente nella versione 10.0, utilizzata nelle valutazioni di Mantovani e colleghi [7-9,15].

Per il calcolo del costo della terapia farmacologica si è utilizzato il tasso di aderenza medio al trattamento con statine riportato nei trial clinici con statine (85%) [16]. Il costo della terapia farmacologica è stato quantificato in base alla dose giornaliera e alla durata del trattamento (4,9 anni) utilizzando il prezzo di cessione dei farmaci al SSN [17]. Alla luce della prossima scadenza brevettuale di atorvastatina sono stati disegnati tre scenari di prezzo per la molecola:

- scenario 1: prezzo attuale (euro 2009);
- scenario 2: prezzo scontato del 55%;

Variabili relative all'ospedalizzazione	Costo unitario (€)
Infarto del miocardio fatale e non fatale (DRG 121, 122, 123)*	3.687,36
Infarto del miocardio non fatale (DRG 121, 122)*	3.754,85
Rivascolarizzazioni coronariche (DRG 107, 109, 516*, 517*, 518#)*	8.923,10
Angina instabile (DRG 140)	1.914,16
Ictus (DRG 14)	3.448,67
Arresto cardiaco con rianimazione (DRG 129)	3.548,90
Insufficienza cardiaca congestizia non fatale (DRG 127)	2.715,21
Malattie vascolari periferiche (DRG 130, 131)*	2.083,67

Tabella II

Costi unitari, relativi all'ospedalizzazione, utilizzati nell'analisi costo/efficacia

* Media ponderata per la frequenza di ospedalizzazioni come risulta dalle schede di dimissione ospedaliere, 2005 [14]

Ex DRG 112 che nella versione DRG 10.0 descrive i casi di "Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea"

Variabili relative alla terapia	Costo unitario (€)
Scenario 1: atorvastatina (euro 2009)	
Atorvastatina (40 mg/80 mg)	1,56
Dosaggio standard#	0,74
Scenario 2: atorvastatina generica scontata del 55%	
Atorvastatina (40 mg/80 mg)	0,70
Dosaggio standard#	0,50
Scenario 3: atorvastatina generica scontata del 65%	
Atorvastatina (40 mg/80 mg)	0,55
Dosaggio standard#	0,46

Tabella III

Costi unitari, relativi alla terapia, utilizzati nell'analisi costo/efficacia

Media ponderata per la frequenza di utilizzo della statina in accordo ai diversi schemi terapeutici applicati nei 3 trial

Dosaggio standard = atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, pravastatina 40 mg

Eventi	Atorvastatina 80 mg		Dosaggio Standard		Δ
	n.	Costi totali (€)	n.	Costi totali (€)	
Infarto del miocardio fatale e non fatale	12	41.786,42	13	46.107,86	-4.321,44
Infarto del miocardio non fatale	44	156.648,10	55	193.450,93	-36.802,83
Rivascolarizzazioni coronariche	80	672.361,55	98	826.507,05	-154.145,49
Angina instabile	24	43.179,28	30	53.340,51	-10.161,22
Ictus	25	81.526,21	30	98.761,65	-17.235,44
Arresto cardiaco con rianimazione	3	10.044,31	3	10.044,31	0,00
Insufficienza cardiaca congestizia non fatale	19	49.086,10	25	63.828,31	-14.742,21
Malattie vascolari periferiche	35	68.520,11	39	76.630,84	-8.110,73
End-point primario composito*	266		312		-46

Tabella IV

Costi totali delle ospedalizzazioni riferiti a coorti ipotetiche di 1.000 soggetti

* Morte coronarica o eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico fatale e non fatale, angina richiedente ospedalizzazione, ictus, procedure di rivascolarizzazioni)

Dosaggio standard = atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, pravastatina 40 mg

- scenario 3: prezzo scontato del 65%.

Riguardo il costo della terapia a dosi standard, è stato calcolato un costo medio pesato per frequenza di utilizzo della statina in accordo ai diversi schemi terapeutici (riduzione o aumento di dosaggio) applicati nei 3 trial. Dato che l'alternativa a dosi standard considera anche atorvastatina 10 mg, il calcolo del costo medio pesato è stato eseguito tenendo conto degli scenari di prezzo ipotizzati per la molecola.

In Tabella II e III sono riportati i costi unitari, relativi a ospedalizzazione e terapia, im-

piegati nell'analisi costo/efficacia. I costi oltre i primi 12 mesi sono stati scontati con un tasso del 3%, per semplicità sono riportati solo i risultati scontati. Per mancanza di informazioni dettagliate non sono stati considerati i costi associati alle reazioni avverse.

Sensibilità

La robustezza dei risultati è stata valutata eseguendo un'analisi di sensibilità sui principali parametri: ospedalizzazioni ($\pm 10\%$), procedure di sconto (variazione del tasso di sconto annuale dal 5% allo 0%) [18-20].

Tabella V

Analisi costo/efficacia (valori attualizzati al 3%)

* Dati riferiti a ipotetiche coorti di 1.000 soggetti trattati per 4,9 anni

Dosaggio standard = atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, pravastatina 40 mg

Variabili	Atorvastatina 80 mg	Dosaggio standard	Δ
Scenario 1: atorvastatina (euro 2009)			
Costo totale per ospedalizzazioni (€)	1.123.152,09	1.368.671,45	-245.519,36
Costo terapia farmacologica* (€)	2.237.368,64	1.058.522,27	1.178.846,38
Costo totale (€)	3.360.520,73	2.427.193,72	933.327,01
ICER			20.289,72
Scenario 2: atorvastatina generica scontata del 55%			
Costo totale per ospedalizzazioni (€)	1.123.152,09	1.368.671,45	-245.519,36
Costo terapia farmacologica* (€)	1.006.815,89	719.112,29	287.703,60
Costo totale (€)	2.129.967,98	2.087.783,74	42.184,24
ICER			917,05
Scenario 3: atorvastatina generica scontata del 65%			
Costo totale per ospedalizzazioni (€)	1.123.152,09	1.368.671,45	-245.519,36
Costo terapia farmacologica* (€)	783.079,03	657.401,38	125.677,64
Costo totale (€)	1.906.231,11	2.026.072,84	-119.841,72
ICER			DOMINANTE

RISULTATI

L'analisi del pool di informazioni cliniche provenienti dai tre trial in esame evidenzia che la terapia con statine ad alto dosaggio è associata a una riduzione altamente significativa del rischio di insorgenza di morte coronarica o eventi cardiovascolari maggiori (ictus, IMA, angina instabile richiedente ospedalizzazione o procedure di rivascolarizzazione) pari al 20% rispetto alla terapia con statine a dosi standard (31,2% vs 26,6%; OR: 0,80; intervallo di confidenza 95%: 0,76-0,85; $p < 0,001$).

In Tabella IV sono riportati i costi delle ospedalizzazioni per singolo evento e l'efficacia espressa in termini di differenza in eventi definiti come end-point primario. La terapia con atorvastatina 80 mg è stimata evitare, per 1.000 pazienti trattati per 4,9 anni, 46 eventi cardiovascolari maggiori fatali e non rispetto all'alternativa a dosaggio standard. Più del 50% di questi è ascrivibile all'infarto del miocardio non fatale e alle procedure di rivascolarizzazione (10 e 18 eventi evitati rispettivamente). Il costo delle ospedalizzazioni è stimato pari a € 1.123.152,09 nel gruppo atorvastatina 80 mg e € 1.368.671,45 nel gruppo a dosaggio standard, con un risparmio di € 245.519,36 associato alla terapia aggressiva.

In Tabella V sono riportati i risultati dell'analisi costo/efficacia. Il costo della terapia con atorvastatina 80 mg e della terapia standard, riferito a 1.000 pazienti trattati per 4,9 anni, è rispettivamente di € 2.237.368,64 e € 1.058.522,27 per lo scenario 1; € 1.006.815,89 e € 719.112,29 per lo scenario 2; € 783.079,03 e € 657.401,38 per lo scenario 3. È stato necessario calcolare il rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) per lo scenario 1 e 2, in quanto in entrambi i casi il risparmio in termini di costi di ospedalizzazioni non ha compensato il costo addizionale associato alla terapia con atorvastatina 80 mg. L'ICER calcolato risulta pari a € 20.289,72, considerando l'attuale prezzo di atorvastatina e € 917,05 nell'ipotesi di sconto del 55%. La strategia aggressiva risulta, invece, dominante nello scenario di sconto del 65%, essendo in questo caso l'alternativa più efficace e contemporaneamente meno costosa.

Analisi di sensibilità

Si è osservata una variazione del rapporto incrementale al variare del costo delle ospedalizzazioni ($\pm 10\%$) e delle procedure di sconto (0% e 5%). La variazione del costo delle ospedalizzazioni genera un ICER per evento evitato che va da € 20.823,46 a € 19.769,57 per lo scenario 1 e da € 1.450,79 a € 396,90 per lo scenario 2; mentre la terapia con atorvastatina 80 mg si conferma dominante per lo scenario 3. Applicando una variazione delle procedure di sconto dal 5% allo 0%, l'ICER varia da € 19.553,33 a € 21.506,56 e da € 883,77 a € 972,04 rispet-

tivamente per lo scenario 1 e 2; mentre rimane dominante per lo scenario 3.

DISCUSSIONE

Il presente studio è la prima valutazione economica in Italia eseguita a partire da un pool di informazioni cliniche proveniente dai principali trial di confronto tra la terapia con atorvastatina 80 mg e la terapia con statine a dosi standard in pazienti coronaropatici.

I risultati del presente lavoro dimostrano come la terapia aggressiva con atorvastatina 80 mg in soggetti con SCA o con coronaropatia stabile sia costo/efficace nella prospettiva dell'SSN. Il costo incrementale per evento evitato con l'alternativa ad alto dosaggio è stato stimato pari a € 20.289,72 nello scenario attuale e € 917,05 nell'ipotesi di sconto del 55% applicato per atorvastatina generica.

L'estrapolazione dei nostri risultati indica che per ogni 1.000.000 di soggetti coronaropatici la terapia aggressiva con atorvastatina 80 mg potrebbe prevenire in 5 anni circa 46.000 eventi cardiovascolari (inclusi 14.000 infarti del miocardio o morti coronariche) rispetto alla terapia a dosi standard, portando a un potenziale risparmio in termini di costi di ospedalizzazioni per l'SSN pari a circa 250 milioni di euro. La scadenza della copertura brevettuale di atorvastatina potrebbe portare a un risparmio netto di circa 120 milioni di euro nello scenario di riduzione del prezzo del 65% (se si verifica quanto avvenuto per il prezzo di simvastatina e pravastatina generici) divenendo così l'alternativa più efficace e contemporaneamente meno costosa.

Vi sono ragioni per supporre che questi valori costituiscano delle stime conservative. In primo luogo nella nostra analisi si è tenuto conto solo del costo della fase acuta degli eventi, producendo una stima conservativa del possibile risparmio con la terapia aggressiva con atorvastatina, in quanto spesso i costi del follow-up superano già nel medio periodo i costi della fase acuta. Secondo, nel calcolo del rapporto incrementale si è assunta costante la percentuale di eventi incorsi nei due gruppi di trattamento dello studio PROVE-IT, pur estendendo la durata della terapia a 4,9 anni in accordo con l'orizzonte temporale adottato nell'analisi. Diversi studi mostrano come il beneficio clinico delle statine per la riduzione percentuale degli eventi cardiovascolari tende ad aumentare con la durata della terapia [21]. Di conseguenza, è possibile che i benefici associati all'atorvastatina 80 mg siano, in realtà, superiori rispetto a quelli osservati nei primi anni di trattamento.

Il profilo costo/efficacia favorevole associato alla strategia aggressiva risulterebbe ancora migliore nell'ottica di un confronto con il placebo. Cannon e colleghi hanno evidenziato quest'aspetto nella loro metanalisi sottolineando

che i benefici ottenuti con la strategia aggressiva si dovrebbero considerare addizionali a quelli associati alla terapia a dosi standard che di per sé ha una propria efficacia clinica ben documentata [22]. In un'altra metanalisi, che confronta statina alto dosaggio vs placebo, gli Autori prevedono una potenziale riduzione del 40% in eventi cardiovascolari maggiori associata alla terapia ad alte dosi. Il motivo di tale osservazione deriva dal fatto che nonostante le attuali linee guida internazionali [23-24] per la gestione del paziente con SCA o con coronaropatia stabile raccomandano l'impiego delle statine, indicandone la prescrizione prima della dimissione per i pazienti ospedalizzati, nella reale pratica clinica le statine risultano ancora ipoprescritte o impiegate a dosaggi sub-ottimali [25-26].

La nostra analisi presenta alcuni potenziali limiti. In primo luogo l'adattamento alla realtà italiana dei trial clinici in termini sia di trasferibilità diretta dei risultati da un ambito di ricerca a uno di pratica, sia da contesti organizzativi sanitari differenti al nostro. Nella realtà clinica spesso avviene che nel corso del ricovero per evento cardiovascolare siano eseguite procedure di rivascolarizzazione modificando il DRG e quindi il rimborso.

Un secondo limite è dato dal considerare solo le informazioni riportate direttamente nei

trial clinici vista l'impossibilità d'accesso ai dati originali. Infatti, è possibile che cost-driver potenzialmente importanti siano stati omessi.

Infine, nei trial clinici in esame la mancanza di informazioni relative alle conseguenze indirette di un evento cardiovascolare non ha consentito di poter adottare la prospettiva più ampia della società includendo nell'analisi anche i costi indiretti, quali quelli associati all'assistenza informale o alla perdita della produttività lavorativa. Tale aspetto è di notevole interesse dato che, come emerge anche dall'ultimo rapporto *European Cardiovascular Disease Statistics*, pubblicato dall'*European Heart Network* nel 2008 [27-28], negli ultimi anni si sta assistendo a una crescita del peso sociale della malattia in termini di perdita di produttività lavorativa, associata a mortalità precoce e morbilità, e di assistenza informale.

La conoscenza degli effetti non solo clinici, ma anche economici che derivano dall'utilizzo delle strategie terapeutiche può essere, dunque, di notevole aiuto nell'ottica di un'allocatione più razionale delle risorse.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata supportata da Pfizer Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DL. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 495-503
2. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndrome: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. The pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504
4. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16
5. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004; 292: 1365-7
6. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-45
7. Mantovani LG, Montella S, Citarella A, de Portu S. Valutazione economica dello studio TNT. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2007; 8 (Suppl 2): 19-22
8. de Portu S, Montella S, Menditto E, Cammarota S, Citarella A, Mantovani LG. Valutazione economica dello studio IDEAL. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9 (Suppl 1): 49-52
9. de Portu S, Montella S, Cammarota S, Citarella A, Mantovani LG. Valutazione economica dello studio PROVE-IT. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9 (Suppl 1): 53-6
10. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford Medical Publication, 1997

11. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35
13. Tariffa Unica Convenzionale per le prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti. HCFA-DRG Versione 19°, modifica anno 2008
14. <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>
15. Lorenzoni L, Di Maio A. L'aggiornamento del sistema di classificazione delle prestazioni ospedaliere. Focus su DRG, tariffe e TUC. *Pharmacoeconomics* 2006; 8: 67-73
16. Ara R, Pandor A, Stevens J, Rees A, Rafia R. Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-118
17. Informatore Farmaceutico – 69a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2009
18. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ* 1994; 3: 95-104
19. Garattini L, Grilli R, Scopelliti D, Mantovani L. A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 1-6
20. Capri S, Ceci A, Terranova L, Merlo F, Mantovani LG. Guidelines for economic evaluation in Italy: recommendation from the Italian group of pharmacoeconomic studies. *Drug Inf J* 2001; 35: 189-201
21. 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; 326: 1423
22. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78
23. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39
24. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-157
25. Steinberg BA, Braganza AJ, Eminowicz G, Dibattiste PM, Flaker GC, Murphy SA et al. Are statins being underdosed in clinical practice? Data from TACTICS-TIMI 18. *Crit Pathw Cardiol* 2005; 4: 169-73
26. Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2105-11
27. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics. London: British Heart Foundation, 2008
28. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular disease in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610-9