

# Simvastatina.

## Una maggiorenne di belle speranze: tra clinica ed economia sanitaria

Francesco Vittorio Costa <sup>(1)</sup>, Orietta Zaniolo <sup>(2)</sup>



### ABSTRACT

Statins reduce the incidence of cardiovascular events, one of the most important public health problems and among the main leading causes of death. Their use has been increasing in the last decade and today they represent the first drug class in terms of public expenditure.

In view of the introduction of generic simvastatin in the Italian market, this paper outlines a pharmacological and economic profile of this compound.

Despite two decades of life, simvastatin remains competitive with other HMG-CoA inhibitors, inducing a dose-dependent, up to 43% cLDL reduction. In clinical trials evaluating hard endpoints, simvastatin treatment achieved a strong reduction of cardiovascular events, revascularization procedures and mortality.

Review of the main published pharmaco-economic studies on simvastatin consistently indicated good cost-effectiveness ratios in most geographic contexts; convenience of this therapy increases along with baseline cardiovascular risk.

Among available statins inducing equivalent cholesterol reductions, generic simvastatin has the lowest daily costs. Assuming stable market volume, an estimated cost saving for the Italian National Health Service of about 1 million Euro per year is expected from the introduction of the generic drug. Further cost savings may accrue for a potential switch from more expensive statins to simvastatin.

Albeit individual responses to statins are unpredictable, the choice to start with lower cost molecules can limit initial drug investment and dampen the negative financial impact of treatment interruptions and switches.

**Keywords:** simvastatin, HMG-CoA inhibitors, generic drug, cost-effectiveness

*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2007; 8(1): 27-45*

### UNA LUNGA STORIA CHE CONTINUA

L'impiego clinico delle statine in Italia, pur con una serie di ritardi e di limitazioni, si è andato progressivamente affermando negli ultimi 10-12 anni ma la storia di questi farmaci inizia molto tempo prima, a ben guardare addirittura negli anni '50. È nei primi anni '50 infatti che il biochimico Jesse Huff e i suoi colleghi iniziarono a studiare la biosintesi del colesterolo. Nel 1956 nei laboratori della Merck Sharp & Dohme, Karl Folkers, Carl Hoffman e altri isolarono, da un estratto di lievito, l'acido mevalonico. In seguito si dimostrò che l'acido mevalonico costituiva un componente intermedio della biosintesi del colesterolo. Nel 1959, alcuni ricercatori del Max Plank Institute scoprirono finalmente l'enzima HMG-CoA reduttasi (componente essenziale della produzione intracellulare di colesterolo). Questa fondamentale scoperta spinse molti ricercatori a cercare di sintetizzare farmaci in grado di bloccare questo enzima ipotizzando che si potesse così ridurre in maniera evidente la produzione di colesterolo.

Questo tentativo si realizzò per la prima volta nel 1976, quando Akira Endo riuscì a isolare

dal fungo *Penicillium Citrinum*, il primo inibitore dell'HMG-CoA reduttasi (compactina ML-236B). Infine, nel 1979, Hoffman e colleghi, nei laboratori della MS&D, isolarono da un ceppo del fungo *Aspergillus Terreus*, la prima statina d'impiego clinico: lovastatina. I ricercatori tuttavia, mentre mettevano a punto lovastatina, continuarono a lavorare alla sintesi di altri inibitori più potenti e ne sintetizzarono uno, derivato da un prodotto di fermentazione dell'*Aspergillus Terreus*, che fu designato come MK-733, che in seguito venne battezzato simvastatina. La Svezia fu il primo paese del mondo in cui il farmaco venne commercializzato (1988), nel 1991 venne approvato dall'FDA e la commercializzazione in USA iniziò nel 1992.

Comincia così la lunga e gloriosa storia di un farmaco che ha cambiato la medicina moderna e, soprattutto, il destino clinico dei pazienti con ipercolesterolemia e/o malattie cardiovascolari. A distanza di tanti anni, simvastatina non solo mantiene intatte le sue prerogative, ma continua a proporre nuove possibili spiegazioni ai suoi effetti e nuovi campi d'utilizzazione. Nel corso degli anni infatti, si è scoperto che gli effetti

<sup>(1)</sup>Professore Associato in Medicina Interna, Università degli Studi di Bologna

<sup>(2)</sup>Centro di Ricerche Farmaco-economiche, Advanced Research srl, Torino

Parametro	Atorvastatina	Fluvastatina	Fluvastatina RP	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Tmax (h)	2-3	0,5-1	4	2-4	0,9-1,6	3	1,3-2,4
Cmax (ng/ml)	27-66	448	55	10-20	45-55	37	10-34
Biodisponibilità (%)	12	19-29	6	5	18	20	5
Lipofilia	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì
Legame con le proteine	80-90	>99	>99	>95	43-55	88	94-98
Metabolismo	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	CYP3A4	Sulfoconiugazione	CYP2C9, 2C19 (in misura minore)	CYP3A4
Metabolita	Attivo	Inattivo	Inattivo	Attivo	Inattivo	Attivo (circa 50%)	Attivo
Proteine di trasporto	Sì	No	No	Sì	Sì/No	Sì	Sì
T ½ (h)	15-30	0,5-2,3	4,7	2,9	1,3-2,8	20,8	2-3
Escrezione urinaria (%)	2	6	6	10	20	10	13
Escrezione fecale (%)	70	90	90	83	71	90	58

**Tabella I**

Principali dati cinetici relativi alle statine attualmente disponibili (modificata da [1]). I parametri riportati in Tabella sono relativi a una dose orale di 40 mg, eccetto per fluvastatina RP (80 mg)

favorevoli di simvastatina probabilmente non dipendono solo dalla riduzione dei livelli di colesterolo plasmatico, ma anche da modificazioni di altri parametri inizialmente neppure presi in considerazione. Moltissimi studi infatti sono stati pubblicati su quelli che vengono chiamati effetti pleiotropici e che aiutano a comprendere alcuni dei risultati ottenuti dai trial clinici. Si è poi osservato che in molti altri campi della medicina, anche non cardiovascolare, simvastatina può o potrebbe trovare un utile impiego. A fronte della enorme mole di dimostrazioni della sua efficacia, simvastatina, come tutte le altre molecole dello stesso gruppo, viene prescritta molto meno di quanto sarebbe giusto e i trattamenti sono spesso discontinui ed eseguiti con dosaggi inferiori al necessario. In parte questi

fenomeni sono attribuibili ai costi della terapia che, con l'avvento delle preparazioni equivalenti, si ridurranno sensibilmente.

#### ASPETTI DI FARMACOLOGIA CLINICA

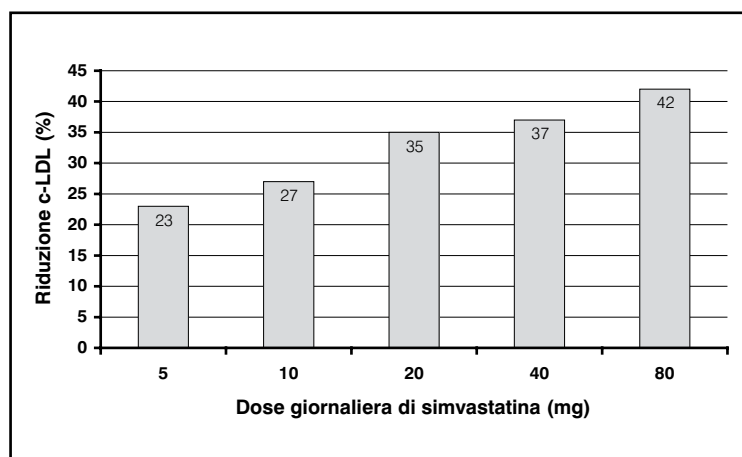
Nella Tabella I sono riportati i principali parametri cinetici delle statine correntemente utilizzate [1].

Si può osservare come simvastatina sia una molecola lipofila, dunque con elevata diffusione nelle membrane tissutali. Dopo somministrazione orale raggiunge il suo picco plasmatico tra 1,30 e 2,40 ore, ed è legata per oltre il 90% alle proteine plasmatiche. Simvastatina, essendo un profarmaco, necessita di una trasformazione a livello epatico per divenire biologicamente attiva. La sua eliminazione è prevalentemente fecale. Essa non subisce interferenze da parte del cibo. Più interessanti per il clinico sono naturalmente gli effetti che essa produce sui lipidi circolanti.

#### Effetti della simvastatina sui lipidi plasmatici

##### Effetti sul colesterolo LDL (c-LDL)

Gli studi presenti in letteratura che riportano l'effetto di simvastatina sul c-LDL sono molto numerosi e i risultati dipendono naturalmente dalla popolazione di pazienti che è stata studiata. Ci può quindi venire in soccorso una recente metanalisi condotta sugli studi controllati [2] che ha valutato gli effetti medi indotti da dosi crescenti di simvastatina sui livelli di c-LDL (Figura 1).



**Figura 1**

Riduzione percentuale del colesterolo LDL indotta da dosi crescenti di simvastatina (modificato da [2])

Già alla dose di 5 mg si osserva un calo superiore al 20% mentre alla dose massima, 80 mg/die, il calo medio raggiunge il 42%. Sono riduzioni di entità tale da consentire la normalizzazione di questo parametro nella stragrande maggioranza dei pazienti.

Ma come si comporta simvastatina nel confronto con le altre statine in commercio?

Nella Tabella II sono riassunti i dati relativi agli effetti medi sui lipidi plasmatici ottenuti con varie statine usate a differenti dosaggi nei principali studi controllati [3].

Si può osservare come gli effetti indotti da simvastatina sul c-LDL siano superiori a quelli ottenuti con fluvastatina, lovastatina e pravastatina, mentre riduzioni maggiori sono state ottenute con atorvastatina e, soprattutto, rosuvastatina.

Occorre anche rilevare che simvastatina pare produrre aumenti del colesterolo HDL (c-HDL) e riduzioni dei trigliceridi (TG) un po' superiori a quelli osservati con le altre statine. Su questo aspetto ritorneremo più avanti.

Infine è importante ricordare che i dati disponibili su simvastatina sono numericamente assai superiori a quelli relativi alle altre molecole della stessa famiglia (Figura 2), essendo il numero di pazienti trattati di molte volte superiore a quello delle molecole più recenti (fino a venti volte).

Come per tutte le altre statine, l'effetto sui lipidi circolanti è dose-dipendente ed è stato calcolato che a ogni raddoppio della dose si ha un ulteriore calo del c-LDL del 7%. Tale caratteristica è chiaramente visibile nella Tabella III [5].

Anche da questa tabella si evince che simvastatina consente di ottenere cali molto cospicui del c-LDL, anche se con molecole più recenti quali atorvastatina e rosuvastatina è possibile ottenere riduzioni ancora più marcate.

In letteratura esistono tre studi che hanno confrontato gli effetti di 80 mg di simvastatina con quelli di 80 mg di atorvastatina [6-8].

Nel primo studio [6] effettuato su 826 pazienti, la riduzione di c-LDL indotta da atorvastatina è stata un po' superiore a quella di simvastatina (-53,6% vs. -48,1%;  $p < 0.001$ ), tuttavia un numero significativamente maggiore di pazienti ha accusato effetti indesiderati clinici (diarrea) e laboratoristici nel gruppo trattato con atorvastatina.

In particolare la tossicità epatica (aumento di GPT di almeno 3 volte) è stata rilevata in 17 pazienti trattati con atorvastatina e solo in 2 trattati con simvastatina.

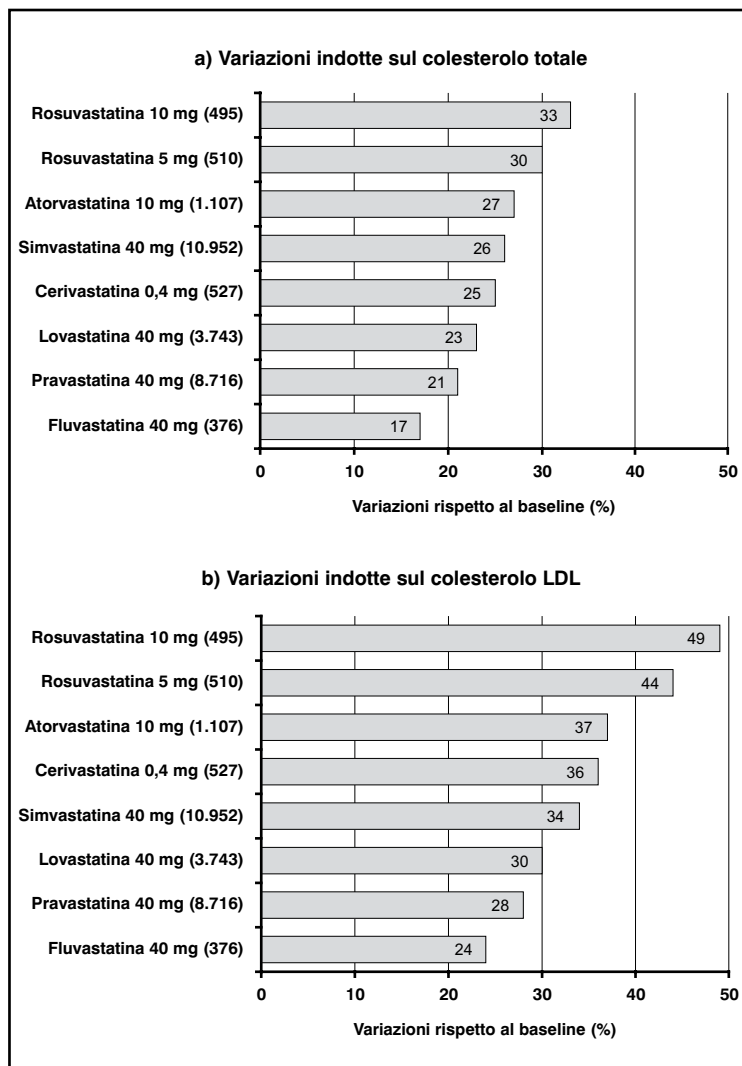
Nel secondo studio [7] sono stati randomizzati 1.732 pazienti. Anche in questo caso la riduzione del c-LDL è stata maggiore con atorvastatina (-53% vs. -47%) e anche in questo studio la frequenza di effetti indesiderati e di *drop-outs* per reazioni avverse è stata maggiore nel gruppo trattato con atorvastatina, anche

	Riduzione CT (%)	Riduzione c-LDL (%)	Aumento c-HDL (%)	Riduzione TG (%)
Atorvastatina	25-45	26-60	5-13	17-53
Fluvastatina	16-27	22-36	3-11	12-25
Lovastatina	16-34	21-42	2-10	6-27
Pravastatina	16-25	22-34	2-12	15-24
Rosuvastatina	33-46	45-63	8-14	10-35
Simvastatina	19-36	26-47	8-16	12-34

**Tabella II**

Effetti delle varie statine sui lipidi circolanti (modificato da [3])

CT= colesterolo totale; c-LDL= colesterolo LDL;  
c-HDL= colesterolo HDL;TG= trigliceridi



**Figura 2**

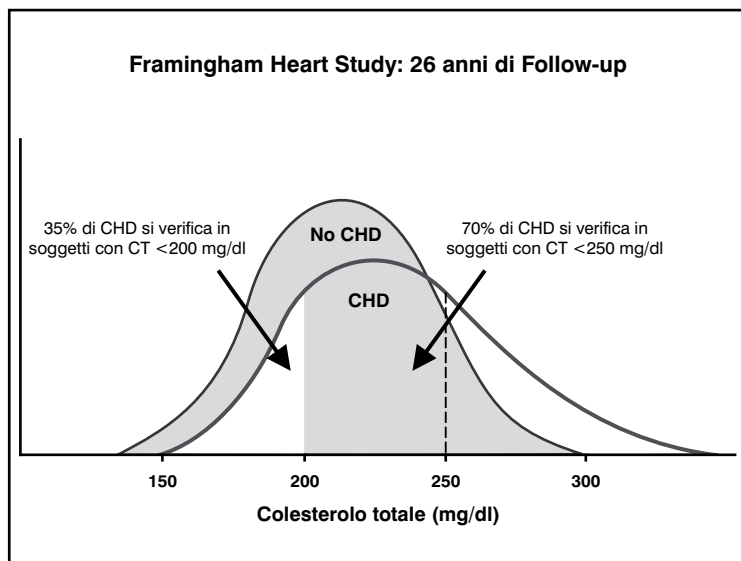
Variazioni indotte sul colesterolo totale (a) e sul colesterolo LDL (b), con varie statine. I numeri tra parentesi indicano il numero di pazienti studiati (modificato da [4])

se la differenza non raggiunge la significatività statistica. Nel terzo studio [8], denominato STELLAR, si sono confermati i dati di maggior riduzione del c-LDL con atorvastatina mentre non sono emerse differenze nella tollerabilità. Occorre sottolineare tuttavia che questo studio

Statine (mg)						Variazioni di lipidi e lipoproteine (%)			
Atorvastat.	Simvastat.	Lovastat.	Pravastat.	Fluvastat.	Cerivastat.	Totale	LDL	HDL	Trigliceridi
-	10	20	20	40	0,2	- 22	- 27	4-8	- 10-15
10	20	40	40	80	0,4	- 27	- 34	4-8	- 10-20
20	40	80	-	-	-	- 32	- 41	4-8	- 15-25
40	80	-	-	-	-	- 37	- 48	4-8	- 20-30
80	-	-	-	-	-	- 42	- 55	4-8	- 25-35

**Tabella III**

Modificazioni dei lipidi plasmatici ottenute con varie statine in funzione della dose (modificata da [5])



**Figura 3**

Distribuzione del colesterolo totale nei soggetti con cardiopatia ischemica (CHD) e senza cardiopatia ischemica (no CHD) [9]

è stato condotto in aperto e che la valutazione delle reazioni avverse è assai poco attendibile quando i disegni sperimentali non siano in doppio cieco.

Resta inoltre da chiarire in quanti e quali soggetti, e a qual prezzo in termini economici e di tollerabilità, si renda necessario o almeno indicato ridurre i valori di colesterolo LDL di più del 40-50%.

È infatti stato dimostrato [9] che in un follow-up di 26 anni, come evidenziato dalla Figura 3, il 35% degli eventi coronarici si verifica in soggetti i cui valori di CT non superano i 200 mg/ml e il 70% in soggetti con valori <250

mg/dl. Solo pochissimi sono quindi i pazienti in cui si rendono necessarie riduzioni estreme della colesterolemia.

*Raggiungimento degli obiettivi terapeutici*

Abbiamo già ricordato che simvastatina, tra i farmaci del suo stesso gruppo, è quella che vanta le maggiori esperienze in termini di pazienti studiati e uno dei parametri importanti per il clinico è senza dubbio la percentuale di pazienti che in corso di trattamento riescono a raggiungere i livelli di c-LDL consigliati dalle linee guida del *National Cholesterol Education Program (NCEP)* [10]. È stata quindi costruita una tabella che consente di calcolare nelle varie fasce di rischio e per varie classi di valori iniziali di c-LDL, la riduzione necessaria per raggiungere i valori consigliati (Tabella IV).

Dalla Tabella IV si evince innanzitutto che il calo % di c-LDL necessario per raggiungere valori ottimali nelle varie classi di rischio dipende dai valori di partenza e dall'obiettivo finale. Si può anche osservare che cali superiori a quelli mediamente ottenuti con le dosi più elevate di simvastatina sono auspicabili solo nei rari soggetti con valori iniziali di c-LDL superiori a 220 mg/dl e in cui si renda necessaria una riduzione al di sotto di 100 mg/dl.

Tuttavia, dai dati esistenti in letteratura è molto difficile, se non impossibile, fornire dati attendibili, specie di confronto, sulle probabilità di raggiungere gli obiettivi con le varie statine.

Molti studi infatti presentano pesanti limiti metodologici in quanto spesso si confrontano dosaggi di statine non comparabili, oppure non si raggiungono i massimi dosaggi consentiti.

**Tabella IV**

Riduzioni % dell'c-LDL necessarie per raggiungere i vari obiettivi terapeutici a seconda dei valori basali e dell'obiettivo consigliato (modificata da [10])

LDL-C basale	130	160	190	220	
	<b>Riduzione percentuale per raggiungere gli obiettivi</b>				
Target c-LDL (mg/dl)	< 70	43%	56%	63%	68%
	< 100	23%	38%	47%	55%
	< 130		19%	32%	41%
	< 160			16%	27%

In uno studio aperto [11] di confronto tra vari dosaggi di simvastatina e atorvastatina, atorvastatina ha consentito il raggiungimento degli obiettivi NCEP in una maggiore percentuale di pazienti, ma la dose di 80 mg/die di simvastatina non è stata utilizzata. Ciò è avvenuto anche in un altro studio testa a testa [12] in cui sono stati utilizzati 40 mg di atorvastatina e 40 mg di simvastatina, ma non 80 mg di simvastatina.

L'abitudine di non raggiungere le dosi massimali è molto diffusa in letteratura, tanto che in dieci studi il farmaco risultato poi inferiore non è stato utilizzato al dosaggio massimo consentito. Un'analisi dei dati cumulativi di due studi in cui sono state confrontate rosuvastatina, pravastatina e simvastatina [13] riporta il raggiungimento dell'obiettivo nell'86% dei casi con rosuvastatina, nel 67% dei casi con simvastatina e del 47% dei casi con pravastatina.

È chiaro tuttavia che l'ottenimento dei goal terapeutici, come ben evidenziato dalla Tabella IV, è funzione del tipo di popolazione arruolata. Se i pazienti hanno valori iniziali molto elevati e sono in una categoria di rischio elevatissimo che richiede riduzioni drastiche, atorvastatina e soprattutto rosuvastatina forniscono risultati migliori.

La stragrande maggioranza dei pazienti tuttavia, necessita di riduzioni che non superano il 40% e questo obiettivo può essere facilmente raggiunto da simvastatina.

#### Aumento del colesterolo HDL

Tra i vari parametri lipidici, il c-HDL è quello che meglio predice il rischio coronarico, ma è anche quello meno influenzabile con le terapie farmacologiche. In sei studi testa a testa progettati tuttavia per valutare il calo di c-LDL, simvastatina ha indotto un aumento del c-HDL superiore ad atorvastatina (da 10 a 80 mg/die), mentre in altri 12 studi non sono state rilevate differenze significative [14].

Solo due studi sono stati progettati per valutare come obiettivo primario l'incremento di c-HDL prodotto da simvastatina e atorvastatina. Nel primo [15] entrambi i farmaci sono stati somministrati alla dose di 80 mg/die.

Simvastatina ha prodotto un incremento del 5,6%, atorvastatina del 2,1%. Tale differenza non era tuttavia statisticamente significativa. Nel secondo studio [16] sono state confrontate dosi di 20 e 40 mg per atorvastatina e di 40 e 80 mg per simvastatina. L'incremento del c-HDL è risultato maggiore con simvastatina 40 mg vs. atorvastatina 20 mg (+9,1% vs. +6,8%), e ancora maggiore (+9,7% vs. +6,4%) nei soggetti trattati con le dosi più elevate (80 mg simvastatina, 40 mg atorvastatina).

I dati dei confronti simvastatina - atorvastatina non sono quindi univoci, ma simvastatina è probabilmente superiore.

#### Effetti sugli eventi cardiovascolari

Questo è naturalmente l'aspetto di più rilevante per il clinico e la casistica relativa a simvastatina è di gran lunga la più numerosa.

Come per le altre statine tuttavia, gli studi di confronto diretto tra statine sono pochissimi.

In pazienti con storia d'infarto miocardico (studio IDEAL) [17], atorvastatina a dose elevata (80 mg) e simvastatina a dose bassa (20 mg) producevano un identico risultato sull'endpoint primario (morte coronarica, ospedalizzazione per infarto acuto non fatale o arresto cardiaco con rianimazione). Tuttavia più pazienti in trattamento con atorvastatina hanno dovuto sospendere la terapia per reazioni avverse (9,6% vs. 4,2%,  $p < 0,001$ ), e ci sono stati più casi d'aumento degli enzimi epatici e di mialgia con atorvastatina.

Molto più consistenti sono le esperienze rispetto a placebo. Simvastatina, infatti, è stata protagonista di due grandi studi di prevenzione secondaria (4S e HPS) che rappresentano vere pietre miliari nella storia della terapia cardiovascolare.

#### Lo studio 4S

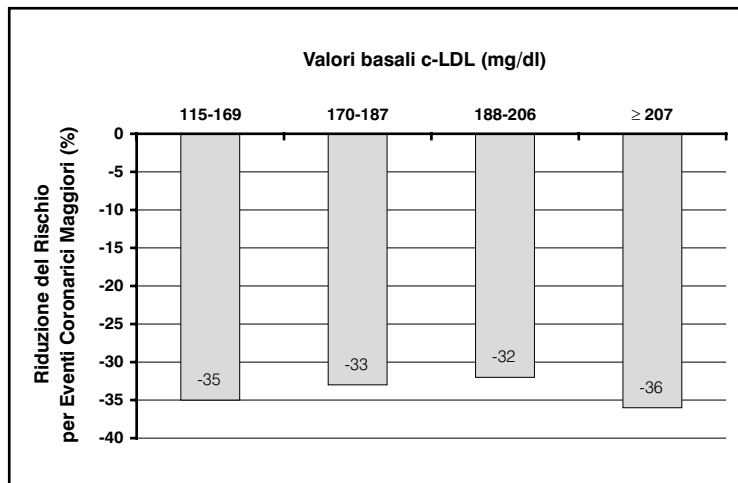
Lo studio, controllato con placebo, ha arruolato 4.444 pazienti d'età compresa tra 35 e 70 anni, prevalentemente maschi (81%) con storia d'infarto miocardico (71%), altri eventi coronarici (21%) o vasculopatie (3%) [18]. Il 5% dei pazienti era diabetico. I valori basali

	c-LDL basale (mg/dl)	Durata studio (anni)	Riduzione c-LDL (%)	NNT* eventi (%)	
<b>4S</b> Simvastatina 20 mg coronaropatici Eventi/anno nel gruppo placebo = 5,2%	187	5,4	35	34	11
<b>HPS</b> Simvastatina 40 mg Malattie CV, diabete Vasculopatie Eventi/anno nel gruppo placebo = 2,1%	131	5,5	30	27	32

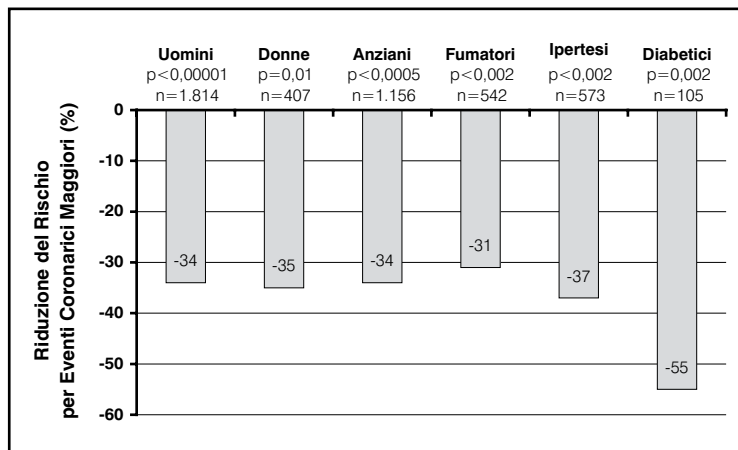
**Tabella V**

Caratteristiche e risultati principali degli Studi 4S e HPS [18-19]

\* NNT = numero di pazienti da trattare per prevenire un evento coronarico



**Figura 4**  
Riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori rispetto ai valori iniziali di c-LDL (Studio 4S)



**Figura 5**  
Riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori in funzione delle caratteristiche dei soggetti arruolati (Studio 4S)

Amiodarone
Antistaminici
Benzodiazepine
Ciclosporina
Digossina
Eritromicina, azitromicina, claritromicina
Fibrati (specialmente gemfibrozil)
Fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo
Fluoxetina
Inibitori della HIV proteasi
Nefazodone
Niacina
Sertralina
Succo di pompelmo
Tacrolimus
Venlafaxina
Verapamil
Warfarin

**Tabella VI**  
Farmaci e sostanze (in ordine alfabetico) che potenzialmente interferiscono con le statine [3]

di colesterolo totale erano compresi tra 212 e 319 mg/dl. Simvastatina è stata somministrata alla dose di 20-40 mg/die per un periodo di 5,2 anni. Il trattamento con simvastatina ha ridotto il rischio di mortalità coronarica del 42% e di mortalità totale del 30%. Simvastatina ha anche ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori (-34%) e d'infarto miocardico (-37%) così come il rischio di dover subire procedure di rivascolarizzazione coronarica (-37%). Inatteso fu il rilievo di una consistente riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari (-28%). L'entità della riduzione del rischio, come evidenziato dalla Figura 4, è risultata indipendente dai valori basali di colesterolo totale e LDL (Tabella V).

È importante osservare (Figura 5) che i benefici ottenuti con simvastatina sono risultati essere sovrapponibili nei pazienti più anziani (>65 a) e in quelli più giovani, in maschi e femmine, in ipertesi e normotesi [19,20]. Nei diabetici il vantaggio osservato è ancora maggiore con una riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori pari al 55%.

#### Lo studio HPS

Nello studio HPS [21,22], anch'esso controllato con placebo, sono stati studiati per 5 anni, 20.536 pazienti di età compresa tra 40 e 80 anni (media 64 anni) tutti a rischio elevato di eventi coronarici maggiori ma con c-LDL normale o solo modestamente elevato.

Il 65% aveva una coronaropatia conclamata, il 27,3% era diabetico, il 16% aveva una storia di malattia cerebrovascolare, il 33% una vasculopatia periferica, oltre il 40% ipertensione. I valori basali di c-LDL erano inferiori a 100 mg/dl nel 17% dei casi, compresi tra 100 e 130 mg/dl nel 34% dei casi e solo il 49% aveva valori superiori a 130 mg/dl. Lo studio ha dimostrato che simvastatina 40 mg/die, producendo una riduzione media dell'c-LDL del 30%, riduce la mortalità totale (-13%) e coronarica (-18%), l'infarto non fatale (-38%) e l'ictus (-25%) e le procedure di rivascolarizzazione coronarica (-30%) e non coronarica (-16%): nello studio sono stati stabiliti due *endpoints* composti, uno relativo agli eventi coronarici fatali e non (ridotti del 27%) e uno relativo agli eventi vascolari (ictus + rivascolarizzazioni coronariche e non), ridotto del 24%. Anche in questo studio i vantaggi ottenuti con simvastatina sono stati osservati indipendentemente da età, sesso, tipo di patologia cardiovascolare, tipo di trattamento concomitante, livelli basali di c-LDL e c-HDL (Tabella V).

Anche nel sottogruppo di pazienti diabetici (n = 5.963) gli *endpoints* coronarici si sono ridotti del 27% e si può prevenire un evento maggiore in 5 anni trattando 24 pazienti.

Lo studio ha anche dimostrato che simvastatina non incrementa le morti non-cardiovascolari e le neoplasie.

Lo studio HPS è molto importante in quanto sottolinea la grande utilità della terapia con simvastatina in soggetti a rischio coronarico, anche quando i valori di c-LDL sono normali o solo moderatamente elevati.

#### *Studi in pazienti con sindromi coronariche acute*

Un solo studio controllato (A to Z) è stato eseguito con simvastatina [23] in confronto con placebo. Simvastatina ha prodotto una riduzione degli eventi dell'11%, dato statisticamente non significativo. Lo studio tuttavia soffre di problematiche legate ad un disegno sperimentale non soddisfacente. È importante ricordare che altri studi con statine sono stati effettuati in questo tipo di pazienti [24-28] e tutti, tranne due [24,27] hanno fornito risultati non significativi.

#### *Effetti pleiotropici*

Nel corso degli anni sono state descritte molte proprietà delle statine che vanno al di là del loro effetto sui lipidi plasmatici. Alcune di esse possono rivestire un ruolo rilevante nella capacità di protezione cardiovascolare, altre debbono essere validate, altre ancora possono aprire inedite utilizzazioni per questi farmaci. Simvastatina migliora la vasodilatazione endotelio-mediata [29] e la disponibilità di monossido di azoto [30] contribuendo così a ripristinare la normale funzione endoteliale. Simvastatina esercita inoltre un'azione antiossidante sulle LDL [31] e un evidente effetto antinfiammatorio, rilevato misurando i livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (CRP) che in corso di trattamento si riduce del 23% [32]. La riduzione è rapida avvenendo entro 2 settimane, ed è indipendente dalla riduzione del colesterolo [33].

Un altro effetto in passato sottovalutato, ma che può contribuire in maniera sostanziale a spiegare taluni effetti delle statine (*in primis* la riduzione dell'ictus) è l'effetto antipertensivo.

Una recente metanalisi [34] conferma l'effetto antipertensivo delle statine con una riduzione media di 4 mmHg per la sistolica e 1,2 mmHg per la diastolica in soggetti con valori basali superiori a 130/80 mmHg, ma con cali tanto maggiori quanto più elevati sono i valori basali.

Questo effetto potrebbe essere coinvolto nel supposto effetto protettivo delle statine nei riguardi della demenza.

Anche se studi controllati dovranno dimostrarne l'efficacia, esistono attualmente una serie di osservazioni relative ai possibili effetti benefici in patologie quali il diabete, l'insufficienza renale, lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale la demenza, le fratture, le infezioni, il glaucoma.

Il vero problema da risolvere è costituito dal fatto che le linee guida vengono seguite solo in

parte dai medici e i pazienti trattati, anche se sono aumentati nel tempo, sono meno di quelli che dovrebbero essere; oltre a ciò, le terapie sono troppo discontinue e spesso si utilizzano dosi inadeguate [35-37].

#### *Sicurezza della simvastatina*

La mialgia senza altri sintomi o alterazioni di laboratorio è il sintomo più comunemente descritto. Essa incide in una percentuale compresa tra l'1% e il 5%, a seconda degli studi. Benché un isolato aumento della creatina fosfochinasi (CPK) sia relativamente comune, la miotossicità è evento molto raro e la rabdomiolisi eccezionale. È noto che l'impiego di dosi molto elevate e la concomitante assunzione di fibrati e niacina o di altri farmaci che, come simvastatina, vengono metabolizzati per la via del citocromo P450 (Tabella VI) possono potenziarne la miotossicità. Basandosi su quanto osservato in studi controllati riferiti a 41.050 pazienti, si può stimare che la miopatia, definita come aumento sopra i valori normali del CPK, associato a diagnosi clinica del medico o a sintomi quali mialgie, astenia muscolare, gonfiore muscolare, si osservi mediamente nello 0,02%, 0,08% e 0,53% con dosi rispettivamente di 20, 40 e 80 mg/die. Percentuali, come si vede, bassissime. Quanto alla rabdomiolisi è evento del tutto eccezionale, con una frequenza calcolata per tutte le statine, di 0,15 eventi ogni milione di trattamenti [3,38].

L'epatotossicità è anch'essa evento raro, dato che un incremento di tre volte o più delle transaminasi si osserva in circa l'1% pazienti.

#### **ASPETTI FARMACOECONOMICI**

##### *Cenni epidemiologici*

Le malattie cardiovascolari rappresentano da anni uno dei più importanti problemi di sanità pubblica, sia per la loro elevata prevalenza (Tabella VII) sia per i danni umani, sociali ed economici che spesso accompagnano la loro comparsa [39].

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di morte, provocando il 42% di tutti i decessi, con un contributo sostanziale da parte della cardiopatia ischemica e degli incidenti cerebrovascolari [40]. Secondo l'attuale speranza di vita media, esse sono responsabili della perdita di circa 300 mila anni di vita in persone in età produttiva (età inferiore a 65 anni) [41].

In Italia nel 2000 il tasso di incidenza degli eventi coronarici è stato di 227,3 ogni 100.000 uomini e di 97,9 ogni 100.000 donne [42].

Non è possibile delineare un quadro delle malattie cardiovascolari senza tenere conto della prevalenza e della distribuzione dei fattori di rischio che ne influenzano la comparsa.

Patologia	Ogni 100 persone residenti in Italia in una determinata fascia d'età					
	55-64	65-69	70-74	75-79	Più di 80	Totale (da 0 a più di 80)
Malattie allergiche	8,4	9,3	9,0	7,4	7,3	10,7
Diabete	8,4	12,8	13,9	16,4	15,7	4,5
Cataratta	2,4	5,8	10,2	15,2	20,1	2,8
<b>Ipertensione arteriosa</b>	<b>27,3</b>	<b>36,1</b>	<b>41,0</b>	<b>42,0</b>	<b>44,1</b>	<b>13,6</b>
<b>Infarto del miocardio</b>	<b>2,9</b>	<b>4,7</b>	<b>5,6</b>	<b>7,7</b>	<b>7,8</b>	<b>1,7</b>
<b>Angina pectoris</b>	<b>1,1</b>	<b>1,7</b>	<b>2,1</b>	<b>2,6</b>	<b>3,6</b>	<b>0,7</b>
<b>Altre malattie del cuore</b>	<b>3,9</b>	<b>7,4</b>	<b>9,8</b>	<b>12,3</b>	<b>16,8</b>	<b>3,2</b>
<b>Ictus</b>	<b>1,2</b>	<b>2,1</b>	<b>3,4</b>	<b>5,0</b>	<b>8,0</b>	<b>1,1</b>
Bronchite cronica – enfisema	6,0	10,1	12,0	16,3	19,0	4,5
Asma bronchiale	3,4	4,8	5,9	7,3	8,5	3,5
Gravi malattie della pelle	1,2	1,6	1,7	1,5	1,2	1,1
Malattie della tiroide	6,0	5,4	6,0	4,6	4,0	3,2
Artrosi, artrite	33,9	49,6	54,5	55,5	67,4	18,3
Osteoporosi	9,6	14,4	17,8	20,1	23,9	5,2
Ulcera gastrica o duodenale	4,6	5,2	5,4	5,7	5,0	2,3
Calcolosi	4,1	4,6	5,1	5,0	4,9	2,2
Cirrosi epatica	0,5	0,7	0,7	0,9	0,3	0,3
Tumore	2,1	2,7	2,6	2,9	2,6	1,0
Cefalea o emicrania ricorrente	9,2	8,7	8,8	8,6	8,8	7,7
Parkinsonismo	0,2	0,5	0,7	1,7	3,1	0,3
Depressione e ansietà cronica	8,4	10,0	12,1	13,1	16,1	5,3
Altre malattie del sistema nervoso	1,0	1,5	1,6	1,7	2,5	1,0
Alzheimer	0,2	0,3	1,0	1,7	6,3	0,5
Altro	1,3	1,2	1,3	1,1	1,4	1,0

**Tabella VII**

Popolazione secondo il tipo di malattia cronica dichiarata (Anno 2005). Per ragioni pratiche, considerato il tipo di paziente tipicamente colpito da disturbi cardiovascolari, sono riportate solo le fasce di età superiori a 55 anni (modificata da [39])

Fra di essi, il livello di colesterolemia rappresenta uno dei target terapeutici principali sia in prevenzione primaria che secondaria.

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, mentre il 36% degli uomini e il 33% delle donne si trova in una condizione borderline (colesterolemia totale compresa fra 200 e 239 mg/dl).

Il valore medio del colesterolo 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).

Gli altri fattori di rischio sono così distribuiti fra la popolazione italiana: i fumatori costituiscono il 30% degli uomini e il 21% delle donne, i pazienti diabetici il 9% degli uomini e il 6% delle donne, i soggetti ipertesi il 33% degli uomini e il 31% delle donne [43].

#### **Costo delle dislipidemie**

Risulta molto complesso attribuire un costo specifico alle dislipidemie in quanto esse, così come altri fattori di rischio cardiovascolari, non costituiscono una condizione clinica che comporti di per sé consumo di risorse, dirette o indirette. Il maggior rischio di andare incontro ad evento cardiovascolare può influire in qualche modo sulla qualità di vita del paziente



ma è difficilmente quantificabile come costo in senso stretto. Pertanto, il costo delle dislipidemie può essere identificato, oltre che come la spesa sostenuta per il suo trattamento farmacologico, come una componente dei costi legati alla gestione della patologia cardiovascolare, in funzione della misura in cui questo fattore di rischio concorre al suo sviluppo.

Il rischio cardiovascolare è dato però dalla coesistenza di molteplici fattori e dalla loro reciproca interazione; risulta quindi macchinoso stabilire una percentuale precisa di costi attribuibile ad ognuno di questi fattori. È forse più utile analizzare con quale meccanismo la correzione di un fattore di rischio, in questo caso le dislipidemie, possa influenzare il costo di malattia.

La spesa per i disturbi cardiovascolari è costituita dai costi della prevenzione, legati soprattutto all'assistenza medica, agli esami di controllo e al trattamento farmacologico, e dai costi di gestione dell'evento acuto e delle sue conseguenze a lungo termine. Questi ultimi comprendono le spese di pronto soccorso e di ospedalizzazione, alle quali occorre sommare i costi di eventuali procedure di rivascolarizzazione, in urgenza o in elezione, e i costi di riabilitazione post-evento.

Secondo una recente stima, tali costi sanitari direttamente legati alla malattia costituiscono il 62% circa dei costi totali per disturbi cardiovascolari. Di questi, il 59% è attribuibile all'assistenza ospedaliera e solo il 27% a quella farmaceutica [44].

I disturbi cardiovascolari inducono anche un consumo di risorse indirette, dovuto principalmente alla perdita di produttività (giorni di lavoro persi a causa dell'evento e cosiddetto lucro cessante in caso di decesso) e all'assistenza informale (cure prestate gratuitamente da familiari e volontari). La perdita di produttività causata dalla morbilità cardiovascolare e dalla morte prematura costituisce circa il 21% del costo totale di malattia, mentre l'assistenza informale è responsabile del 17% (calcolato attraverso la tecnica del costo-opportunità) [44].

Infine, la malattia cardiovascolare ha un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e del suo nucleo familiare, determinando importanti costi intangibili, difficilmente quantificabili.

In che modo le dislipidemie e il loro trattamento possono influire sui costi elencati?

Importanti trial hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con statine nel ridurre la mortalità cardiovascolare, gli eventi cardiovascolari maggiori e la probabilità di essere sottoposti a procedure di rivascolarizzazione; è quindi intuitivo che il potenziamento della prevenzione farmacologica può indurre, a fronte di un investimento iniziale anche consistente, una significativa riduzione a lungo termine dei costi di gestione degli eventi acuti. In altre parole, se si riuscisse a consolidare la strategia preventiva,

	Spesa farmaceutica (%)
Italia	26,5
Austria	18,3
Belgio	22,4
Finlandia	19,1
Francia	24,7
Germania	18,8
Grecia	25,3
Inghilterra	24,4
Irlanda	21,6
Portogallo	28,6
Spagna	23,0

**Tabella VIII**

*Quota percentuale di spesa farmaceutica rispetto al totale della spesa sanitaria per disturbi cardiovascolari*

la variazione indotta nella struttura dei costi, con aumento della porzione di costo legata all'acquisto di farmaci a scapito di quella legata ai ricoveri, indurrebbe ragionevolmente una riduzione della spesa diretta totale. Inoltre, anche la perdita di produttività e la necessità di ricorrere a cure informali subirebbero verosimilmente una riduzione, senza contare il guadagno in termini di salute e di qualità di vita che ne deriverebbe.

Dal rapporto nazionale del 2005 sull'uso dei farmaci in Italia emerge che il nostro Paese ha un andamento lievemente superiore al valore medio della UE per quanto riguarda la porzione di spesa per disturbi cardiovascolari legata ai costi farmaceutici (Tabella VIII) [45].

Nel 2005, in Italia i farmaci per l'apparato cardiovascolare costituivano il 34,6% della spesa farmaceutica pubblica (che corrisponde per l'anno considerato a 13.408 milioni di euro) e il 48,6% del consumo di farmaci (su un totale di 807 DDD/1000 abitanti/die) [45].

Più del 95% della spesa farmaceutica per tali disturbi è a carico del SSN di cui le statine coprono più del 20% inducendo, per l'anno 2005, una spesa superiore a 900 milioni di euro.

Anche nel 2006, sebbene il rapporto annuale non sia ancora stato completamente elaborato (dati disponibili solo per il periodo gennaio-settembre), le statine sono risultate il sottogruppo con spesa più elevata: fra queste atorvastatina è la molecola con maggiore spesa in assoluto; simvastatina si colloca invece al quarto posto. Per quanto riguarda i consumi esse ricoprono rispettivamente il quarto e l'ottavo posto nella lista dei primi trenta principi attivi [46].

Nonostante questi dati, la strategia preventiva a base di statine risulta ancora sottoutilizzata: meno del 50% dei pazienti con cardio-

patia ischemica (IMA e/o angina) riceve un trattamento ipolipemizzante [45]. Questo dato non rappresenta una novità; già l'anno prima, infatti, un'interessante indagine condotta dall'Istituto Superiore di Sanità sui dati raccolti per il campione di popolazione dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) aveva evidenziato un notevole sottoutilizzo di questi farmaci in prevenzione sia primaria che secondaria [47].

Inoltre, anche fra i pazienti in terapia l'utilizzo è spesso inadeguato rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida a causa delle problematiche tipicamente legate alle terapie preventive di lungo periodo. Mentre a livello di popolazione, infatti, l'abbattimento del numero di eventi, e conseguentemente dei costi, ottenibile attraverso la riduzione del livello di colesterolemia è evidente e immediato, a livello individuale l'investimento in termini monetari e di qualità di vita (assunzione quotidiana di un farmaco) a fronte di risultati a lungo termine, che rappresentano un beneficio estremamente aleatorio, influisce negativamente sulla compliance e sulla persistenza in terapia, limitando fortemente i potenziali vantaggi clinici ed economici della prevenzione.

Complessivamente il livello di compliance e di persistenza in terapia con statine è il più basso fra i farmaci utilizzati per la prevenzione cardiovascolare (compliance: antipertensivi > ipoglicemizzanti orali > acido acetilsalicilico > statine) [48]. Questo rappresenta un danno economico oltre che clinico, per evitare il quale è opportuno che il medico capisca e segua il più possibile le inclinazioni personali del paziente e che quest'ultimo sia informato dettagliatamente sui rischi e i benefici ai quali si sta per sottoporre, in modo da poter effettuare, e quindi mantenere, una scelta maggiormente consapevole.

#### **Costo/efficacia di simvastatina**

Numerosi studi hanno indagato la costo/efficacia delle statine. Riassumiamo in Tabella IX le principali valutazioni economiche condotte negli ultimi anni in cui simvastatina è stata confrontata con placebo o con altre statine.

In uno studio condotto dall'Heart Protection Study Collaborative Group [49] il costo del trattamento con simvastatina equivalente di pazienti ad alto rischio è ampiamente bilanciato dai costi evitati per minor incidenza di eventi cardiovascolari in tutti i pazienti, eccetto quelli con rischio a 5 anni inferiore o pari al 12% e con età superiore a 70 anni. Attraverso estrapolazione dei dati anche per pazienti con rischio inferiore e caratteristiche diverse, rispetto a quelli del trial dal quale sono stati tratti i dati di efficacia, è emerso che il costo per YOL guadagnato (cioè per anno di vita - Year Of Life - guadagnato) va da 450 a 2.500 sterline (circa 660 e 3.670 euro)

per pazienti con range d'età compreso fra 35 e 85 anni e rischio a 5 anni pari al 5%. Nell'ipotetico scenario in cui il farmaco equivalente sia sostituito con il farmaco brand il costo per anno di vita guadagnato risulta compreso in un range fra 2.610 e 9.260 sterline (circa 3.830 e 13.600 euro).

La convenienza del trattamento aumenta all'aumentare del rischio e, a parità di rischio, diminuisce con l'età. In tutti i casi il trattamento ha mostrato un costo per anno di vita inferiore a quelli generalmente considerati costo/efficaci dal National Institute for Clinical Excellence (NICE). Infatti, pur non esprimendo il giudizio di convenienza esclusivamente sulla base di un valore soglia puntuale e costante, il NICE generalmente considera costo/efficaci interventi con un costo per QALY (cioè per anno ponderato per la qualità di vita - Quality Adjusted Life Years) inferiore a 15.000 sterline (22.000 euro circa) [50].

In uno studio condotto da Pignone et al. [51] è stato osservato che l'uso di aspirina in pazienti di sesso maschile con un rischio di evento cardiovascolare a 10 anni pari a 7,5% è dominante rispetto al non trattamento; l'associazione aspirina/statina (simvastatina e lovastatina) ha invece indotto un costo per QALY guadagnato pari a 56.200 dollari (circa 41.580 euro), che si riduce a 33.600 e a 15.300 dollari (circa 24.860 e 11.300 euro) all'aumentare del rischio di evento cardiovascolare a 10 anni rispettivamente a 15% e 25%. Gli autori dello studio in conclusione considerano costo/efficace l'impiego di aspirina in caso di rischio superiore a 7,5% e dell'associazione in caso di rischio superiore a 10%. Il rapporto di costo/efficacia è risultato sensibile alla variazione del costo del farmaco.

La relazione di proporzionalità fra rischio basale di evento cardiovascolare e convenienza del trattamento è stata confermata anche dallo studio condotto da Pickin e colleghi [52]. Da questa analisi è emerso un buon rapporto di costo/efficacia per pazienti in prevenzione secondaria o con rischio annuale di evento almeno pari a 3,0%. Per queste due categorie di pazienti è stato calcolato un NNT (numero di pazienti da trattare per 5 anni per evitare un evento cardiovascolare) e un costo per YOL pari rispettivamente a 13 e a 20 e a 5100 e 8.200 sterline (circa 7.500 e 12.000 euro), valori simili a quelli di altre strategie attualmente rimborsate dal Sistema Sanitario inglese.

Uno studio svolto da Pilote e colleghi [53] aveva come obiettivo quello di indagare la porzione di popolazione per cui la terapia ipolipemizzante con statine fosse costo/efficace. Il valore assunto come soglia di convenienza è pari a 50.000 dollari per anno di vita risparmiato (circa 37.000 euro). Fra i pazienti con livello di colesterolo totale superiore a 6,2 mmol/L (circa 240 mg/dl), il 28,7% delle donne e l'85,6% degli uomini in prevenzione primaria è risul-

tato trattabile a un rapporto di costo/efficacia inferiore a tale soglia. I valori corrispondenti per la prevenzione secondaria sono risultati di 86,1% e di 99,8%.

Abbassando il valore limite di colesterolo totale a 5,2 mmol/L le percentuali di convenienza si sono ridotte a 18,4% e 77,1% per le donne e a 70,8% e 99,2% per gli uomini, rispettivamente in prevenzione primaria e secondaria. Il rapporto medio di costo/efficacia, considerando tutti i sottogruppi di pazienti eccetto quelli con età inferiore ai 40 anni, è risultato pari a 119.250 e 46.814 dollari (circa 88.200 e 34.600 euro) per le donne e a 56.419 e 31.000 dollari (circa 41.750 e 23.000 euro) per gli uomini, rispettivamente in prevenzione primaria e in prevenzione secondaria.

Nel complesso, dagli studi revisionati emerge che simvastatina, così come le altre statine attualmente in commercio, riporta un costo per QALY o per anno di vita salvato non superiore a quello di numerose strategie preventive adottate nella pratica clinica di molti paesi industrializzati (ad esempio screening per tumore al seno) [49,51-60] (Tabella IX).

Il buon rapporto di costo/efficacia mostrato da simvastatina risulta ancora più evidente nei casi in cui l'analisi è stata effettuata sul farmaco equivalente.

Pur evidenziando differenze dovute al setting e ai costi considerati, un elemento che accomuna gli studi riportati in Tabella IX è rappresentato dal miglioramento del rapporto di costo/efficacia delle statine con l'aumentare del rischio basale del paziente trattato.

Simvastatina, come gli altri inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi, è inserito nel prontuario dei farmaci di fascia A, ma la prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti identificati dalla nota 13, cioè affetti da dislipidemie familiari, iperlipidemie non corrette dalla sola dieta indotte da farmaci o in pazienti con insufficienza renale cronica, ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti con rischio a 10 anni di un primo evento cardiovascolare maggiore del 20% o in prevenzione secondaria (in caso di coronaropatia documentata, pregresso ictus, arteriopatia obliterante periferica, pregresso infarto o diabete) [61].

La definizione di questi criteri ha come razionale la correlazione fra rischio e convenienza messa in evidenza dagli studi revisionati. La nota 13 rappresenta infatti un tentativo di individuare un livello di rischio tale per cui il costo farmacologico sia giustificato dai benefici clinici attesi. Sotto un dato livello di rischio l'investimento per la strategia preventiva è considerato antieconomico per il Sistema Sanitario, che infatti non rimborsa il farmaco.

Nel caso in cui un paziente potrebbe trarre beneficio dalla terapia con statine, ma non soddisfa i requisiti per la rimborsabilità, potrà in accordo con il medico decidere di intrapren-

dere la terapia ipolipemizzante e, quindi, di sostenerne il costo.

In questa situazione la convenienza del trattamento è semplicemente legata alla disponibilità del paziente a pagare per ridurre il proprio rischio di avere un evento cardiovascolare. Se il costo della terapia è inferiore a tale soglia, essa sarà considerata costo/efficace e il paziente, presumibilmente, la adotterà. È dunque impossibile, in questo caso, dare una definizione univoca di convenienza: la willingness-to-pay dipende fortemente da fattori difficilmente standardizzabili, come la personalità dell'individuo, la sua condizione economica e culturale o il livello di consapevolezza di rischi, benefici e costi delle alternative disponibili, compresa la rinuncia al trattamento.

#### *Valorizzazione degli schemi terapeutici*

L'effetto della prevenzione con statine può essere valutata in modo differente a seconda che si consideri la strategia a livello di popolazione o a livello di singolo paziente.

La strategia individuale mira a identificare, e quindi a trattare, i soggetti che all'interno di una popolazione corrono un rischio particolarmente alto di cardiopatia ischemica. La strategia di popolazione mira invece a ridurre il numero complessivo di eventi cardiovascolari. Come osservato in precedenza, una larga percentuale di tali eventi ( $\cong 70\%$ ) si verifica in soggetti con livelli medi di colesterolemia (valori compresi fra 170 e 250 mg/dl) [62] che sarebbero ignorati da approcci di tipo individuale, ma che, essendo un gruppo molto consistente di pazienti, contribuiscono maggiormente rispetto ai pazienti ad alto rischio in termini di numero complessivo di eventi. Per tale ragione una riduzione su larga scala dei fattori di rischio, anche esigua, induce un beneficio collettivo sia in termini di vite salvate che in termini di costo, ma influisce limitatamente sul benessere, l'aspettativa di vita e il budget stesso del singolo.

Le due strategie, individuale e di popolazione, non devono però escludersi a vicenda, bensì l'uso corretto dell'una può migliorare l'efficacia dell'altra. Per entrambe le strategie l'uso corretto del farmaco prevede che la terapia sia altamente individualizzata per ogni paziente: i soggetti con rischio particolarmente alto richiedono una terapia aggressiva, mentre i pazienti con un livello medio di colesterolemia necessitano, per raggiungere il target, di una riduzione moderata del livello di colesterolo (ad esempio del 20-30% di c-LDL).

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. Inoltre utilizzando i dati di efficacia estrapolati da studi clinici si corre il rischio di sovrastimare l'effetto terapeutico, principalmente a causa

Studi	Obiettivo	Soggetti	Caratteristiche	Costi considerati	Misure di efficacia	Risultati principali
Heart Protection Study Collaborative Group, 2006 [49]	Costo/efficacia di simvastatina equivalente nella prevenzione di morte per cause cardiovascolari, eventi cardiovascolari maggiori non fatali e altri eventi cardiovascolari	Uomini e donne (40-80 anni) con patologia coronarica, disturbi cerebrovascolari, altri disturbi occlusivi arteriosi, diabete o ipertensione trattata (rischio* fra 12% e 42%)	- Modello di Markov - Fonte dati di efficacia: trial svolto su 20.539 pazienti - Costi: UK - Prospettiva: SSN - Orizzonte temporale: durata della vita	Costo del farmaco equivalente e di ospedalizzazione per disturbi cardiovascolari	Guadagno in anni di vita (YOLs)	Costo per YOL guadagnato: - 80 sterline per paziente $\geq 70$ anni con rischio* pari a 12% - in tutti gli altri casi range di risparmio netto: 70-1010 sterline
Pignone, 2006 [51]	Costo/utilità di aspirina, statina (simvastatina/lovastatina), i due farmaci in associazione e nessuna terapia, in prevenzione primaria	Uomini di 45 anni senza pregressi eventi cardiovascolari con livello di rischio** pari a 7,5%	- Modello di Markov - Fonte dati di efficacia: trial randomizzati ed equazioni di Framingham - Costi: USA - Prospettiva: terzo pagante - Orizzonte temporale: durata della vita (dopo 10 anni tutti i pz assumeranno però entrambi i farmaci)	Costo di ospedalizzazione per evento cardiovascolare, riabilitazione, visite ed esami di laboratorio, farmaci	Guadagno in anni di vita ponderati per la qualità di vita (QALYs)	Aspirina vs. nessuna terapia è dominante; l'associazione con statina produce un costo/QALY guadagnato di 56.200 dollari
Benner, 2005 [54]	Costo/efficacia di simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina (equivalente), pravastatina e rosuvastatina, nel raggiungimento del target lipidico	Pazienti con livello di c-LDL $\geq 160$ mg/dl e $< 250$ mg/dl	- Modello analitico decisionale - Fonte dati di efficacia: trial randomizzati - Costi: USA - Prospettiva: terzo pagante - Orizzonte temporale: 1 e 3 anni	Costo dei farmaci, assistenza medica ed esami di laboratorio	- Riduzione % di c-LDL basale - Aumento % di c-HDL basale - % pazienti che raggiungono il target	Simvastatina è dominata da atorvastatina e da rosuvastatina Costo/efficacia incrementale di simvastatina: 5.950 dollari vs. lovastatina, 1.409 dollari vs. pravastatina, 5.676 dollari vs. fluvastatina per pz a target
Brandle, 2003 [55]	Costo incrementale di simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina e pravastatina, in prevenzione primaria di eventi cardiovascolari maggiori	Pazienti con diabete e c-LDL $\geq 100$ mg/dl	- Analisi dei costi - Fonte dati di efficacia: trial randomizzati e linee guida - Costi: USA - Prospettiva: assicurazioni sanitarie - Orizzonte temporale: 1 anno	Costo incrementale: farmaci + esami di laboratorio + gestione effetti collaterali + costo eventi acuti con terapia con statine - costo eventi acuti senza terapia con statine	-	Costo incrementale annuale/paziente simvastatina vs. no trattamento: - 850 dollari per c-LDL basale compreso tra 100-129 mg/dl - 1.470 dollari per c-LDL basale $\geq 130$
Pickin, 1999 [52]	Costo/efficacia di simvastatina in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria in funzione del livello di rischio cardiovascolare	Pazienti suddivisi in 4 sottogruppi in funzione del rischio annuo: - 4,5% e prevenzione secondaria - 3,0% - 2,0% - 1,5%	- Analisi di costo/efficacia - Fonte dati di efficacia: trial randomizzati - Costi: UK - Prospettiva: SSN - Orizzonte temporale: durata della vita	Costo di simvastatina; Costo per eventi e procedure cardiovascolari	Guadagno in anni di vita (YOLs)	Costo/YOL "lordo": da 5.100 a 12.500 sterline al diminuire del rischio da 4,5% a 1,5% Costo/YOL al netto di costi risparmiati per eventi evitati: da 4.300 a 11.800 sterline al diminuire del rischio da 4,5% a 1,5%
Miller, 2005 [56]	Costo/beneficio di simvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, nel raggiungimento del target lipidico	Uomini e donne con più di 18 anni e ipercolesterolemia	- Modello di analisi decisionale - Fonte dati di efficacia: trial STELLAR - Costi: USA - Prospettiva: terzo pagante - Orizzonte temporale: 1 anno	Costo del farmaco	Valore monetario dei benefici indotti dal trattamento (willingness-to-pay)	Rosuvastatina risulta avere miglior effetto sul profilo lipidico con minor costi

Ward, 2007 [57]	Costo/efficacia della terapia con statine in prevenzione primaria e secondaria	Pazienti con (o a rischio di) disturbi cardiovascolari	- Modello di Markov - Fonte dati di efficacia: metanalisi di 31 studi randomizzati controllati - Costi: UK - Prospettiva: SSN - Orizzonte temporale: durata della vita	Costi sanitari diretti	Guadagno in anni di vita ponderati per la qualità di vita (QALYs)	Costo/QALY prevenzione primaria: da 20.000 a 27.500 sterline (uomini) da 21.000 a 57.000 (donne), a seconda del rischio cardiovascolare Costo/QALY prevenzione secondaria: da 10.000 a 17.000 sterline, rispettivamente per pz di 45 e 85 anni
Ohnsfeldt, 2006 [58]	Costo/efficacia di simvastatina, atorvastatina e nel raggiungimento del target lipidico	Pazienti con età fra 18 e 79 anni con patologia coronarica o fattori di rischio equivalenti (es. diabete)	- Modello di analisi decisionale - Fonte dati di efficacia: studio retrospettivo - Costi: USA - Prospettiva: terzo pagante - Orizzonte temporale: 1 anno	Costo del farmaco e della sua titolazione	- Riduzione c-LDL - % pazienti che raggiungono target lipidico	Rosuvastatina induce maggior riduzione c-LDL a un minor costo Quando viene considerato il prezzo di simvastatina equivalente, anziché quello del farmaco brand, essa risulta il farmaco a minor costo
Smith, 2003 [59]	Costo/efficacia di simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina e pravastatina nel raggiungimento del target lipidico	Pazienti con c-LDL almeno 30 mg/dl oltre il target stratificato per i fattori di rischio e trigliceridi a digiuno < 400 mg/dl	- Analisi economica osservazionale nel corso di studio clinico - Fonte dati di efficacia: studio clinico - Costi: USA - Prospettiva: terzo pagante - Orizzonte temporale: 54 settimane	Costo del farmaco, visite, esami di laboratorio, visite di medicina d'urgenza, ospedalizzazione	- Riduzione c-LDL - % pazienti che raggiungono target lipidico alla dose iniziale	Atorvastatina domina le alternative; simvastatina domina fluvastatina, lovastatina, pravastatina
Pilote, 2005 [53]	Costo/efficacia di simvastatina in prevenzione primaria e secondaria	Pazienti con età fra 30 e 74 anni con CVD (prevenzione secondaria) o senza CVD (prevenzione primaria)	- Modello di Markov - Fonte dati di efficacia: Canadian Heart Health Survey, letteratura - Costi: Canada - Prospettiva: SSN - Orizzonte temporale: durata della vita	Costo del farmaco, ospedalizzazione, visite mediche, esami di laboratorio	Guadagno in anni di vita (YOLs)	Porzione di popolazione per cui il trattamento è considerato costo/efficace: - prevenzione primaria donne 28,7% prevenz. secondaria donne 86,1% - prevenzione primaria uomini 85,6% prevenz. secondaria uomini 99,8%
Tarraga-Lopez, 2005 [60]	Costo/efficacia di simvastatina, atorvastatina, fluvastatina e pravastatina in prevenzione primaria di eventi cardiovascolari	Pazienti con elevati livelli di colesterolo e uno o più fattori di rischio cardiovascolare (no eventi pregressi)	- Analisi economica osservazionale nel corso di studio clinico - Fonte dati di efficacia: studio clinico - Costi: Spagna - Prospettiva: SSN - Orizzonte temporale: 6 mesi	Costo del farmaco, visite mediche, esami di laboratorio	% pazienti che raggiungono il target lipidico	Atorvastatina domina le alternative; simvastatina domina pravastatina e induce un costo incrementale per paziente a target di vs. fluvastatina di 1.133,1 euro

**Tabella IX**

Obiettivi, metodi e risultati delle principali valutazioni economiche svolte sul trattamento con statine (compresa simvastatina) pubblicate negli ultimi anni

\* Rischio a 5 anni di evento cardiovascolare maggiore all'inizio del trattamento

\*\* Rischio a 10 anni di evento cardiovascolare maggiore all'inizio del trattamento

CVD = disturbi cardiovascolari; TC = colesterolo totale

Principio attivo	Dose/die	Riduzione c-LDL (%)	Costo giornaliero al pubblico (euro)	
Fluvastatina	40 mg	27%	0,87	
	80 mg	33%	1,07	
Lovastatina*	20 mg	29%	0,81	
	40 mg	37%	1,62***	
Pravastatina*	20 mg	26,1%	1,21	
	40 mg	32,3%	2,33	
<b>Simvastatina*</b>	<b>20 mg</b>	<b>38,3%</b>	<b>Pre-scadenza brevetto: 1,18</b>	<b>Post-scadenza brevetto: 0,61</b>
	<b>40 mg</b>	<b>43,3%</b>	<b>Pre-scadenza brevetto: 1,66</b>	<b>Post-scadenza brevetto: 0,88</b>
Atorvastatina*	10 mg	39,8%	0,99	
	20 mg	42,5%	1,56	
	40 mg	48,5%	1,56	
Rosuvastatina**	5 mg	38%	0,89	
	10 mg	44,8%	1,03	

**Tabella X**

Riduzione percentuale del livello di c-LDL e relativo costo/giornaliero di terapia [64,65]; gli effetti riportati per lovastatina, fluvastatina e rosuvastatina 5 mg sono quelli rilevati dalla metanalisi svolta da Law e colleghi [2], a differenza delle altre molecole per cui la riduzione di c-LDL è stata misurata attraverso uno studio retrospettivo [63]

\* Molecole utilizzabili fino a un dosaggio di 80 mg/die; per ogni raddoppio della dose è stimata un'ulteriore diminuzione del livello c-LDL del 6%

\*\* Molecola utilizzabile fino al dosaggio di 40 mg/die; per ogni raddoppio della dose è stimata un'ulteriore diminuzione del livello c-LDL del 6%

\*\*\* Prezzo riferito a due compresse/die da 20 mg

della selezione dei pazienti e della compliance più elevata.

Tuttavia, i risultati di uno studio retrospettivo di coorte che ha analizzato i dati clinici di 9.363 pazienti (raccolti da MMG britannici) con una prima prescrizione di statine (rosuvastatina, simvastatina, pravastatina e atorvastatina) [63], hanno indicato che nella prassi clinica reale l'efficacia delle statine è simile a quella osservata nei setting sperimentali e che le differenze tra statine sono mantenute. I risultati di riduzione di c-LDL ottenuti con le varie dosi di statine in questa indagine sono affiancati in Tabella X ai relativi costi giornalieri. Questi ultimi sono calcolati in base al prezzo al pubblico delle confezioni più coerenti dal punto di vista posologico e con minor costo/compressa [64,65]. Per lovastatina, fluvastatina e rosuvastatina 5 mg, non considerate nello studio retrospettivo, sono stati utilizzati gli effetti riportati per questi farmaci dalla metanalisi svolta da Law e colleghi [2].

Per quanto riguarda il costo giornaliero della terapia, la recente scadenza del brevetto per il farmaco simvastatina e la conseguente immissione sul mercato del farmaco equivalente non-brand ha indotto una riduzione del costo di acquisizione per il SSN, il quale rimborsa solo il prezzo di riferimento (rappresentato in questo caso dal prezzo del farmaco equivalent-

te). La Legge n. 425 dell'8 agosto 1996, [66] impone, infatti, che il prodotto equivalente sia immesso sul mercato a un prezzo inferiore almeno del 20% rispetto al farmaco originatore. L'azienda produttrice può ovviamente decidere di stabilire un prezzo ben inferiore rispetto al massimo prescritto, come è accaduto per simvastatina equivalente, il cui prezzo di immissione sul mercato è inferiore di quasi il 40% rispetto al farmaco brand.

Per evidenziare tale differenza, in Tabella X sono stati riportati entrambi i prezzi, prima e dopo la scadenza brevettuale, di questo farmaco.

I dati di efficacia riportati in Tabella X sono medi e, pertanto, validi a livello di popolazione. A livello individuale, invece, è difficilmente prevedibile quale siano molecola e dosaggio con il miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità, proprietà che dipendono dalle caratteristiche del paziente. Per tale ragione, nella maggioranza dei casi, l'individuazione dello schema terapeutico ottimale per il paziente richiede vari aggiustamenti posologici o cambiamenti di principio attivo. Non è poi da trascurare l'elevata quota di pazienti dalla compliance scarsa o nulla.

Nel momento di scelta della terapia è quindi raccomandabile, nell'ambito dei dosaggi e dei principi attivi potenzialmente in grado di ottenere la riduzione c-LDL desiderata, tenere in

considerazione anche il profilo economico del farmaco: la scelta di iniziare la terapia con un farmaco a basso costo d'acquisizione permette di contenere l'investimento iniziale e di limitare gli sprechi dovuti a farmaci che hanno assorbito risorse senza produrre benefici (poiché non assunti per interruzioni del trattamento o switch a un'altra statina) [67].

Comparando le molecole in grado di dare indicativamente la stessa riduzione di c-LDL emerge che simvastatina equivalente è la molecola col minor costo giornaliero; essa rappresenta quindi una valida opzione per il trattamento di prima linea nei soggetti che richiedono una riduzione di colesterolemia pari a quelle riportate in Tabelle per tale farmaco.

Nel caso delle statine, responsabili di buona parte del consumo e della spesa farmaceutica pubblica, il risparmio indotto dall'introduzione di simvastatina equivalente, pari a 0,46 e 0,65 euro/die, acquista un ruolo determinante in termini di budget impact per il SSN.

Ad esempio, se si considera che per i primi nove mesi del 2006 il consumo di simvastatina è risultato pari a 17,4 DDD/100.000 abitanti/die [46] e si traspone tale consumo all'intero anno e all'intera popolazione italiana [68], si ottiene un consumo complessivo annuo di 3.712.945,436 DDD (1 DDD: 15 mg). Moltiplicando tale consumo per il prezzo pre-equivalente e per il prezzo rimborsato dal SSN dopo l'immissione in commercio del farmaco equivalente si può osservare un risparmio per il Sistema Sanitario superiore al milione di euro all'anno (da 1.088.523 a 1.603.992 euro a seconda della confezione di simvastatina utilizzata).

Tale impatto sul budget acquista maggiore rilevanza se concepito come la possibilità di trattare un numero maggiore di pazienti senza influire sulla spesa, considerazione non trascurabile soprattutto in un paese, come il nostro, in cui, a causa dell'elevato tasso di invecchiamento della popolazione, un numero sempre maggiore di pazienti necessiterà di terapie cardiovascolari preventive.

L'abbattimento dei costi di terapia rappresenta un notevole vantaggio anche in termini di spesa farmaceutica privata: la disponibilità del farmaco equivalente ad un costo giornaliero inferiore può rappresentare per il paziente che non possiede i requisiti per la rimborsabilità, oltre che un notevole risparmio, uno stimolo in più ad intraprendere la terapia.

La dinamica di abbassamento dei prezzi, tipica di un mercato concorrenziale, indurrà presumibilmente un'ulteriore riduzione della spesa farmaceutica relativa al trattamento con statine. Il farmaco brand, infatti, per non perdere quote di mercato, sarà probabilmente portato ad adeguare il suo prezzo a quello dell'equivalente, innescando potenzialmente un meccanismo di ribasso che potrebbe influenzare anche quello delle altre molecole. Inoltre

la maggiore convenienza potrebbe indurre lo spostamento verso simvastatina di una quota delle prescrizioni relative a statine con costo di acquisizione maggiore.

## CONCLUSIONI

Le malattie cardiovascolari rappresentano da anni uno dei più importanti problemi di sanità pubblica, sia per la loro elevata prevalenza sia per i danni clinici e sociali che spesso accompagnano la loro comparsa. Esse continuano a rappresentare la principale causa di morte, provocando il 42% di tutti i decessi, di cui la maggior parte riconducibili alla cardiopatia ischemica e agli accidenti cerebrovascolari. Fra i principali fattori di rischio cardiovascolare, il livello di colesterolo ematico rappresenta da sempre uno dei principali parametri su cui si focalizza la strategia preventiva. In Italia, infatti, il 21% degli uomini e il 25% delle donne è ipercolesterolemico (valore di colesterolemia totale uguale o superiore a 240 mg/dl) e il 36% degli uomini e il 33% delle donne si trova in una condizione border-line (fra 200 mg/dl e 239 mg/dl).

Per tale ragione la scoperta e l'immissione in commercio degli inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi ha rappresentato una vera e propria svolta per la medicina moderna e, soprattutto, per il destino clinico di una buona porzione della collettività. Negli ultimi 10-12 anni il loro impiego si è infatti largamente diffuso.

Fra le statine disponibili sul mercato italiano, simvastatina rappresenta una valida opzione terapeutica, avendo mantenuto nel tempo una buona competitività con le altre molecole ipolipemizzanti e continuando a proporre nuove possibili spiegazioni ai suoi effetti clinici. Nel corso degli anni infatti, si è scoperto che i suoi effetti favorevoli probabilmente non dipendono solo dalla riduzione dei livelli di colesterolo plasmatico, ma anche da modificazioni di altri parametri inizialmente non considerati, come la vasodilatazione endotelio-mediata e la disponibilità di monossido di azoto. Simvastatina esercita inoltre un'azione antiossidante sulle LDL e un evidente effetto antinfiammatorio.

Per quanto riguarda gli effetti "classici" di questa classe di farmaci, simvastatina già alla dose di 5 mg induce una riduzione di c-LDL superiore al 20%, mentre alla dose massima, 80 mg/die, il calo medio raggiunge il 42%, consentendo la normalizzazione del parametro nella maggioranza dei pazienti. Cali superiori a quelli mediamente ottenuti con le dosi più elevate di simvastatina sono infatti auspicabili solo nei rari soggetti con valori iniziali di c-LDL superiori a 220 mg/dl e in cui si renda necessaria una riduzione al di sotto di 100 mg/dl.

Per quanto riguarda l'effetto sul rischio cardiovascolare, i due grandi studi svolti su pazienti in prevenzione secondaria hanno dimostrato, in seguito a trattamento con simvastatina, una

notevole riduzione della mortalità coronarica e totale. Simvastatina ha anche significativamente ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori, di essere sottoposti a procedure di rivascularizzazione coronarica e di eventi cerebrovascolari.

Il farmaco, così come gli altri appartenenti alla classe terapeutica, ha mostrato un buon profilo di sicurezza. La miopia, che è il sintomo più comunemente descritto, incide in una percentuale compresa tra l'1% e il 5%, a seconda degli studi. La miopia e soprattutto la rabdomiolisi rappresentano eventi molto rari.

In ambito economico si può osservare che i disturbi cardiovascolari sono i principali responsabili della spesa sanitaria pubblica; fra i costi ad essi legati, quelli di ospedalizzazione rappresentano il capitolo di spesa più oneroso. Considerato che il trattamento delle dislipidemie è risultato efficace nell'aumento della durata e della qualità di vita grazie ad una riduzione degli eventi acuti, è ragionevole pensare che tale azione preventiva induca, nel lungo periodo, un risparmio sulle spese di gestione degli eventi cardiovascolari in grado di controbilanciare, almeno parzialmente, l'investimento farmaceutico iniziale.

Per indagare più a fondo il rapporto tra costi e benefici della terapia con statine nella prospettiva del Sistema Sanitario, sono state rivedute le principali analisi farmacoeconomiche pubblicate negli ultimi anni; il trattamento con simvastatina, e con le statine in generale, ha mostrato in molti casi un costo per anno di vita guadagnato non superiore a quello di molte cure o interventi attualmente rimborsati in Italia.

Altro dato evidenziato in quasi tutti gli studi esaminati è l'aumento della convenienza del trattamento all'aumentare del rischio basale dei pazienti. Questo è il razionale su cui sono basati i criteri della nota 13.

Sotto un determinato livello di rischio, infatti, il farmaco non è prescrivibile a carico del Sistema Sanitario Nazionale. In questo caso la costo/efficacia del trattamento dipende dalla disponibilità del paziente stesso a pagare per un'unità di beneficio, disponibilità che è altamente influenzata dalle caratteristiche peculiari del paziente stesso.

Vantaggi e svantaggi della prevenzione con statine sono differenti a seconda che essa venga considerata come strategia individuale o come strategia di popolazione. La strategia individuale mira infatti a trattare i soggetti con rischio cardiovascolare particolarmente alto; la strategia di popolazione mira a diminuire su larga scala i fattori di rischio al fine di ridurre il numero complessivo di eventi cardiovascolari. Per migliorare l'efficienza di entrambe le strategie è importante che la terapia sia altamente individualizzata.

Sulla base dei dati di efficacia rilevati in vari studi, è stato possibile associare ad ogni dosaggio di ogni molecola una riduzione percentuale di c-LDL e svolgere un confronto dei costi giornalieri delle posologie in grado di dare riduzioni simili.

Con la recente scadenza del brevetto di simvastatina e la conseguente immissione sul mercato dell'equivalente non-brand il costo giornaliero del trattamento con questo farmaco si è ridotto del 40%; riduzione che indurrà un risparmio per il SSN di circa un milione di euro all'anno, calcolato sulla base delle DDD di simvastatina consumate durante l'anno 2005.

Attualmente, comparando riduzioni di c-LDL dello stesso ordine di grandezza, simvastatina equivalente risulta la molecola col minor costo giornaliero di terapia.

I dati di efficacia riportati in letteratura sono validi a livello di popolazione, mentre a livello individuale le probabilità di successo non possono essere stabilite con sicurezza a priori e spesso, prima di raggiungere il target sperato, occorre aggiustare ripetutamente la dose o cambiare principio attivo. È dunque razionale adottare il principio di convenienza per orientare la scelta della strategia terapeutica: cominciare il trattamento 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 a switch ad altra molecola.

Simvastatina attualmente rappresenta quindi una valida opzione terapeutica dotata, oltre che di un basso costo d'acquisizione, di una riconosciuta efficacia che continua a essere oggetto di studi e di approfondimenti.



## BIBLIOGRAFIA

1. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of Statins. Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation* 2004; 109 (suppl 3): 50-57
2. 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
3. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on Statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886-892
4. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 2003; 4: 18
5. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213
6. Illingworth DR, Crouse JR 3rd, Hunninghake DB, Davidson MH, Escobar ID, Stalenhoef AF, et al. A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 43-50
7. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60
8. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM, Zarren H, Scott R. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 667-671
9. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124 (Suppl): S1-9
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239
11. Marz W, Wollschlager H, Klein G, Neiss A, Wehling M. Safety of low density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE trial). *Am J Cardiol* 1999; 84: 7-13
12. Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, Kjellstrom T, Lanke J, Larsen ML, et al. A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: The Treat-to-Target (3T) Study. *Clin Ther* 2003; 25: 119-138
13. Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am J Cardiol* 2003; 91: 11C-17C; discussion 17C-19C
14. Helfand M, Carson S, Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins). Final Report August 2006. Oregon Evidence-based Practice Center Oregon Health & Science University
15. Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, Davidson MH, Yuan Z, DeLucca P et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: Results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J* 2003; 146: 862-869
16. Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Ose L, Hunninghake DB, Frohlich J, Davidson MH et al. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A I levels. *Am J Cardiol* 2000; 86: 221-3
17. 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: 2437-2445
18. Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
19. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995; 76: 64C-68C
20. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20
21. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22

22. Anonymous. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725-741
23. 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: 1307-1316
24. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F et al. Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 1293-1298
25. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23: 1931-1937
26. Den Hartog FR, Van Kalmthout PM, Van Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, Verheugt FW. Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomised placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 300-304
27. 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 syndromes the MIRACL study a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718
28. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004; 148: e2
29. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-1131
30. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135
31. Sanchez-Quesada JL, Otal-Entraigas C, Franco M, Jorba O, Gonzalez-Sastre F, Blanco-Vaca F et al. Effect of simvastatin treatment on the electronegative low-density lipoprotein present in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1999; 84: 655-659
32. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutarylcoenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-1935
33. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; 106: 1447-1452
34. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792-8
35. DeWilde S, Carey IM, Bremner SA, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Evolution of statin prescribing 1994-2001: a case of agism but not of sexism? *Heart* 2003; 89: 417-421
36. Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, van Ganse E. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ* 2004; 328: 385-386
37. Teeling M, Bennett K, Feely J. The influence of guidelines on the use of statins: analysis of prescribing trends 1998-2002. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 59: 227-232
38. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000; 22: 441-457
39. [http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non\\_calendario/20070302\\_00/testointegrale.pdf](http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20070302_00/testointegrale.pdf) (ultima consultazione: aprile 2007)
40. Relazione sullo stato sanitario del paese 2003-2004 [http://www.ministerosalute.it/resources/static/pubblicazioni/Salute\\_e\\_malattia.pdf](http://www.ministerosalute.it/resources/static/pubblicazioni/Salute_e_malattia.pdf) (ultima consultazione: aprile 2007)
41. Mortalità per malattie cardiovascolari - <http://www.cuore.iss.it/malattie/mortalita.asp> (ultima consultazione: aprile 2007)
42. Incidenza delle malattie cardiovascolari - <http://www.cuore.iss.it/malattie/incidenza.asp> (ultima consultazione: aprile 2007)
43. Distribuzione dei fattori di rischio: Colesterolemia e lipidi - <http://www.cuore.iss.it/distribuzione/colesterolemia.asp> (ultima consultazione: aprile 2007)
44. 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; 27: 1610-9

45. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale 2005 - [http://www.aifa.gov.it/aifa/servlet/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.124256.1150984099521.pdf?id=111.113375.1150959209567](http://www.aifa.gov.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.124256.1150984099521.pdf?id=111.113375.1150959209567) (ultima consultazione: aprile 2007)
46. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2006 - [http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.127900.1166016949618.pdf?id=111.127906.1166016952861](http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.127900.1166016949618.pdf?id=111.127906.1166016952861) (ultima consultazione: aprile 2007)
47. Palmieri L, Trojani M, Vanuzzo D, Panico S, Giampaoli S. Appropriatazza 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](http://www.epicentro.iss.it/ben/2004/marzo/2.htm) (ultima consultazione: aprile 2007)
48. [http://uif.ulss20.verona.it/com/mod/upload/57-08condizioni\\_comorbidita.ppt](http://uif.ulss20.verona.it/com/mod/upload/57-08condizioni_comorbidita.ppt) (ultima consultazione: aprile 2007)
49. Heart Protection Study Collaborative. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20 536 people. *BMJ* 2006; 333: 1145
50. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ* 2004; 329: 224-7
51. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006; 144 :326-336
52. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999; 82: 325-332
53. Pilote L, Ho V, Lavoie F, Coupal L, Zowall H, Grover SA. Cost-effectiveness of lipid-lowering treatment according to lipid level. *Can J Cardiol* 2005; 21: 681
54. 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; 8: 618-28
55. 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; 26: 1796-801
56. Miller PSJ, Smith DG, Jones P. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin (a US Analysis of the STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1314-19
57. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-178
58. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, Stacy TA, McKenney JM. Effectiveness and cost-effectiveness of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin among high-risk patients in usual clinical practice. *Am J Manag Care* 2006; 12: S412-S423
59. Smith DG, McBurney CR. An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS). *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (Suppl 1):13-23
60. Tarraga-Lopez PJ, Celada-Rodriguez A, Cerdan-Oliver M, Solera-Albero J, Ocana-Lopez JM, Lopez-Cara MA et al. A pharmaco-economic evaluation of statins in the treatment of hypercholesterolaemia in the primary care setting in Spain. *Pharmacoeconomics*.2005; 23: 275-87. Erratum in: *Pharmacoeconomics*. 2006;24: 106
61. Determinazione 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci.GU n. 7 del 10-1-2007 - Suppl. Ordinario n.6
62. 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; 293: 306-7
63. Hirsch M, O'Donnell JC, Jansen JP. The effectiveness of rosuvastatin compared with other statins: results from a routine clinical practice setting in the UK. Poster presentation, Ispor 9th Annual European Congress, 28-31 ottobre 2006
64. Prontuario Farmaceutico Nazionale aggiornato a febbraio 2007
65. Gazzetta Ufficiale - Parte II - n. 49 del 26/04/2007
66. Legge 8 agosto 1996, n. 425 - <http://www.parlamento.it/parlam/leggi/964251.htm> (ultima consultazione: aprile 2007)
67. 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> (ultima consultazione: aprile 2007)
68. <http://demo.istat.it/pop2005/index.html> (ultima consultazione: aprile 2007)