

Valutazioni economiche di atorvastatina in prevenzione secondaria: un aggiornamento



Simona de Portu ⁽¹⁾, Sabato Montella ⁽¹⁾, Paolo Cortesi ⁽²⁾, Enrica Menditto ⁽¹⁾,
Simona Cammarota ⁽¹⁾, Anna Citarella ⁽¹⁾, Lorenzo G. Mantovani ⁽¹⁾

ABSTRACT

Introduction: cardiovascular diseases are the most common reason of mortality and morbidity in the world, despite therapeutic interventions have improved patients' prognosis in the last decades. Aggressive lipid lowering treatment with atorvastatin has demonstrated to be effective in preventing the occurrence of new cardiovascular events requiring hospitalizations, in patients previously affected by coronary syndromes. However, the increasing costs of managing cardiovascular diseases impose a careful analysis of the economic benefits of these therapies.

Objective: to assess the economic sustainability of using atorvastatin for the secondary prevention of cardiovascular events.

Material and Methods: we derived clinical information from five randomized, multicenter trials (AVERT, IDEAL, MIRACL, PROVE-IT, TNT) evaluating efficacy and tolerability of high dosage treatment with atorvastatin over control groups in different patient populations and for different follow up periods. A cost-effectiveness analysis in the perspective of the NHS has been performed, under the hypothesis of the imminent price reduction of atorvastatin, due to the loss of exclusivity.

Results: in trials AVERT, MIRACL, PROVE IT, the treatment with atorvastatin has demonstrated to reduce both cardiovascular events and overall healthcare direct costs, compared to the respective control groups. In trials IDEAL and TNT, the therapy with atorvastatin has resulted to be cost effective, with incremental cost-effectiveness ratio respectively of € 6,310 for avoided event (vs simvastatin 10 mg) and € 9,058 for CV disease free patient (vs atorvastatin 10 mg).

Discussion: the present study represents an update of previous cost-effectiveness analyses, which have previously evaluated the economic consequences of using atorvastatin for the secondary prevention of cardiovascular events. The present analysis has proved the economic benefits deriving from the usage of atorvastatin, which is a dominant alternative in the AVERT, MIRACL and PROVE-IT clinical settings, and a cost effective option in the IDEAL and TNT study populations.

Keywords: cost-effectiveness, atorvastatin, AVERT trial, IDEAL trial, MIRACL trial, PROVE-IT trial, TNT trial
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011; 12(Suppl 2): 41-52

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa più comune di morte al mondo. I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità evidenziano che, ogni anno, quasi 17 milioni di morti sono attribuibili a tali malattie, che da sole costituiscono più del 30% dei decessi totali [1]. Nel 2005, le malattie cardiovascolari hanno provocato circa mezzo milione di vittime negli Stati Uniti [2]. In base alle stime dell'*American Heart Association* (AHA), pubblicate su *Heart Disease and Stroke Statistics 2008 Update*, nel 2005 più di 1,4 milioni di ricoveri negli Stati Uniti sono stati causati da episodi di SCA (SCA) [3]. L'80% era dovuto ad angina instabile o a infarto miocardico senza sovraslivellamento del tratto elettrocar-

diografico ST (N-STEMI), il 20% circa era rappresentato da infarto miocardico con sovraslivellamento del tratto elettrocardiografico ST (STEMI). L'infarto è la più comune causa singola di morte anche nell'Unione Europea, essendo responsabile di oltre 741 mila decessi ogni anno. Soltanto in Italia, nel 2005, sono state registrate più di 75 mila morti correlate ad infarto del miocardio [4]. Negli ultimi decenni lo sviluppo di nuove terapie farmacologiche e l'evoluzione di procedure interventistiche quali il by-pass aortocoronarico (CABG), l'angioplastica coronarica percutanea (PTCA) associata all'impianto di stent, hanno dimostrato di poter migliorare la prognosi dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta (SCA) [2,5]. Sebbene la prevalenza di queste pato-

⁽¹⁾CIRFF, Università degli Studi Federico II, Napoli

⁽²⁾CESP, Università di Milano Bicocca, Monza

logie sia in crescita, il tasso di mortalità per causa cardiovascolare sta progressivamente diminuendo [5].

Nonostante questi notevoli progressi, continuano a verificarsi eventi miocardici acuti in un numero significativo di pazienti. Recenti studi condotti negli Stati Uniti hanno evidenziato che circa un paziente su tre dimesso dall'ospedale dopo un evento coronarico viene nuovamente ricoverato nell'arco di sei mesi [6]. Il *Center for Disease Control and Prevention* ha stimato che l'aspettativa di vita potrebbe aumentare di sette anni se la malattia cardiovascolare e le sue complicanze fossero eliminate [7]. L'impatto economico delle malattie cardiovascolari è estremamente elevato: negli Stati Uniti si è stimato che il costo annuale delle SCA è superiore ai 150 miliardi di dollari [1]. Una recente analisi condotta su banche dati amministrative ha stimato che un ricovero per malattia cardiovascolare dura mediamente 4,6 giorni e costa circa \$ 23.000 [8]. In Europa e in Italia sono state condotte numerose analisi per valutare i costi sanitari diretti indotti da un episodio ischemico [9-11]. Lo studio condotto da Taylor e colleghi [11] ha stimato che i costi annuali di gestione delle SCA ammontano a € 1,9 miliardi nel Regno Unito, € 1,3 miliardi in Francia, € 3,3 miliardi in Germania, € 3,1 miliardi in Italia, € 1,0 miliardi in Spagna. Dall'analisi è emerso inoltre che l'Italia è il paese europeo con il più elevato costo annuo per paziente (€ 12.086). Una recente valutazione condotta sui database amministrativi della Regione Lombardia [12] ha evidenziato che il costo di un ricovero per infarto del miocardio è pari a € 6.022. Dallo stesso studio è emerso che quasi il 50% delle risorse sanitarie consumate nell'anno successivo all'evento è attribuibile a nuovi ricoveri, confermando pertanto l'elevata probabilità di re-ospedalizzazione in questa coorte di soggetti.

Nel corso degli anni il trattamento farmacologico con atorvastatina ha dimostrato di prevenire significativamente l'insorgenza di nuovi eventi ischemici in soggetti precedentemente colpiti da un evento cardiovascolare. Gli studi AVERT [13], IDEAL [14], MIRACL [15], PROVE-IT [16] e TNT [17] forniscono una significativa evidenza della riduzione del rischio di morbidità e mortalità nell'ambito della prevenzione secondaria. Il presente lavoro costituisce un aggiornamento di precedenti analisi [18,19] che hanno valutato l'impatto economico dell'impiego di atorvastatina nella prevenzione secondaria degli eventi ischemici cardiaci. Le analisi valutano i costi e i benefici complessivi del trattamento con atorvastatina nei vari studi clinici elencati, alla luce della futura riduzione di prezzo di cessione di atorvastatina al SSN, dovuta a scadenza brevettuale (prevista per la fine del 2011) e delle variazioni dei costi per i ricoveri ospedalieri avvenute rispetto al tempo della precedente analisi.

MATERIALI E METODI

La valutazione economica è stata realizzata ricavando le informazioni cliniche dallo studio AVERT, IDEAL, MIRACL, PROVE-IT e TNT. La misurazione dei costi è stata effettuata utilizzando le informazioni economiche sui costi delle terapie e dei ricoveri attualmente praticati in Italia.

Dati clinici

Studio AVERT

Lo studio *Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators* (AVERT) [13] è un trial clinico, randomizzato, multicentrico, in aperto, della durata di 18 mesi, condotto su 341 pazienti con coronaropatia documentata, funzione ventricolare sinistra normale, angina, livelli di colesterolo LDL di almeno 115 mg/dl, livelli di trigliceridi non superiori a 500 mg/dl, stenosi non inferiore al 50% in almeno un'arteria coronarica ed eleggibilità al trattamento di rivascularizzazione percutanea che ha valutato l'efficacia di atorvastatina 80 mg rispetto a un intervento di angioplastica coronarica percutanea. L'endpoint primario dello studio è stato il tempo all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte per cause cardiache, ospedalizzazione per arresto cardiaco non fatale, malattia cerebrovascolare, angioplastica o by-pass aortocoronarico, angina e altri eventi ischemici.

Studio IDEAL

Lo studio *High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction* (IDEAL) [14] è un trial clinico randomizzato, multicentrico, in aperto, con valutazione dell'endpoint in cieco, della durata di 4,8 anni. Nello studio IDEAL 8.888 pazienti d'età non superiore a 80 anni, con una storia pregressa di infarto miocardio acuto ed eleggibili al trattamento con statine, sono stati randomizzati a ricevere simvastatina 20 mg/die (n = 4.449) o atorvastatina 80 mg/die (n = 4.439). L'endpoint primario dello studio è stato il tempo all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte coronarica, ospedalizzazione per infarto miocardio acuto o arresto cardiaco non fatale.

Studio MIRACL

Lo studio *Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes* (MIRACL) [15] è un trial clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, della durata di 16 settimane. Lo studio ha reclutato un totale di 3.086 soggetti di età non inferiore a 18 anni, che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con atorvastatina 80 mg/die o placebo, nelle ore successive (24-96 h) all'evento acuto (infarto del miocardio o an-

gina instabile). L'endpoint primario dello studio è stato il tempo all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto, arresto cardiaco non fatale o ricorrente ischemia cardiaca. L'endpoint secondario è stato il tempo all'insorgenza di ciascuno degli eventi che costituivano l'endpoint primario. Inoltre sono stati valutati i tempi all'insorgenza dei seguenti eventi: ictus non fatale, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o necessità di ricorrere a una procedura di rivascolarizzazione.

Studio PROVE-IT

Lo studio *Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes* (PROVE-IT) [16] è un trial clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, condotto su soggetti colpiti da SCA. I pazienti inclusi nello studio (n = 4.162) sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con pravastatina 40 mg/die (n = 2.063; terapia standard) o con atorvastatina 80 mg/die (n = 2.099; terapia intensiva). La durata media del follow up è stata di 24 mesi (range = 18-36 mesi). L'endpoint primario dello studio è stato il tempo all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte per qualsiasi causa, infarto del miocardio, angina instabile che richiedesse l'ospedalizzazione, rivascolarizzazione con by-pass aortocoronarico o angioplastica (avvenuto almeno 30 giorni dopo l'evento coronarico acuto) e ictus. Lo studio è stato designato per testare la non inferiorità di pravastatina rispetto ad atorvastatina nel ridurre il rischio complessivo di eventi ischemici, come definito dall'endpoint primario.

Studio TNT

Lo studio *Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease* (TNT) [17] è un trial clinico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su soggetti di età compresa tra i 35 e i 75 anni, con malattia coronarica stabile (caratterizzata da una delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, angina, storia di rivascolarizzazione coronarica) e livelli di colesterolo LDL inferiori a 130 mg/dl. I 10.001 soggetti inclusi nello studio sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con atorvastatina 10 mg/die o atorvastatina 80 mg/die. Il tempo mediano di follow up è stato pari a 4,9 anni. L'endpoint primario dello studio è stato il tempo all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte coronarica, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto, arresto cardiaco non fatale e ictus fatale e non.

Dati di costo

Tutte le analisi hanno preso in considerazione soltanto i costi diretti sanitari, gli unici deducibili dalle informazioni incluse negli studi clinici. In particolare, sono stati calcolati i costi per la terapia farmacologica e per i ricoveri ospedalieri causati dagli eventi occorsi durante il periodo di follow up. Tutti i costi unitari utilizzati nell'analisi sono elencati in Tabella I. I costi per la terapia farmacologica sono stati valutati tenendo conto dell'utilizzo di atorvastatina e dei trattamenti di controllo, secondo gli schemi posologici indicati nei trial, tenendo conto della durata media del follow up e della compliance al trattamento indicata negli studi clinici. I costi giornalieri di atorvastatina 80 mg e 10 mg sono stati calcolati considerando una riduzione

Variabili	Fonte	Costi unitari (€)
Infarto miocardico fatale e non	Mantovani, 2009 [12]	6.022,00
Qualsiasi evento cardiovascolare	DRG 14, 106, 107, 121, 122, 123, 127, 129, 130, 131, 140, 516, 517, 518*	4.173,54
Arresto cardiaco con rianimazione	DRG 129	3.841,81
Ictus fatale e non fatale	DRG 14	3.926,62
By-pass aortocoronarico	DRG 106,107	16.290,03
Rivascolarizzazioni coronariche	DRG 106, 107, 517, 518*	6.829,34
Angioplastica	DRG 517, 518*	6.017,60
Angina instabile	DRG 140	2.121,22
Insufficienza cardiaca congestizia non fatale	DRG 127	3.042,42
Atorvastatina (40 mg/die – 80 mg/die)	Riduzione del 50% del prezzo di cessione SSN [20]	0,78
Atorvastatina 10 mg/die		0,35
Pravastatina 40 mg/die	CODIFA banca dati farmaco [20]	0,58
Simvastatina 20 mg/die	CODIFA banca dati farmaco [20]	0,33
Simvastatina 40 mg/die		0,53

Tabella I

Elenco dei costi unitari usati nella valutazione economica

DRG = *Diagnosis Related Group*

* media ponderata per la frequenza di ospedalizzazioni come risulta dalle schede di dimissione, anno 2007

del 50% dell'attuale prezzo di cessione al SSN [20], ossia la riduzione di prezzo attesa per la fine del 2011 a seguito della scadenza del periodo di copertura brevettuale di atorvastatina. I costi giornalieri degli altri farmaci considerati nella valutazione sono stati calcolati considerando l'attuale prezzo di cessione al SSN [20]. Il costo del ricovero per infarto miocardico acuto è stato desunto da un recente studio condotto su banche dati amministrative della Regione Lombardia [12].

In assenza di stime simili per le altre tipologie di evento, il costo delle restanti ospedalizzazioni è stato valutato facendo riferimento ai DRG regionali più aggiornati. Per ogni tipologia di evento è stata ricavata la relativa tariffa DRG, calcolando una media delle tariffe regionali attualmente applicate, ponderata per la frequenza dei ricoveri in ogni regione. Laddove un evento poteva essere codificato attraverso più di un codice DRG (per esempio i DRG distinguono talvolta la presenza o meno di complicanze, ma tale informazione non è desumibile dai dati dello studio clinico), la tariffa unitaria è stata calcolata effettuando una media delle singole tariffe DRG considerate, ponderata per la frequenza dei ricoveri su base nazionale, in accordo con le più recenti informazioni ministeriali sui ricoveri ospedalieri in Italia [21]. Le tariffe ricavate attraverso questo sistema di ponderazione sono elencate in Tabella I. Non è stato possibile, con le informazioni a disposizione, calcolare i costi relativi alla gestione degli eventi avversi. Tutti i costi sono espressi in Euro 2010.

Tecnica di valutazione

La tecnica di valutazione economica utilizzata nel presente lavoro è l'analisi costo-efficacia [22,23], la quale confronta le conseguenze economiche e cliniche del trattamento con atorvastatina rispetto alle alternative di confronto di ciascuno degli studi clinici. L'indicatore utilizzato nell'analisi costo-efficacia è l'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*),

che esprime il costo necessario per evitare un evento con atorvastatina rispetto all'alternativa in studio, ed è calcolato sulla base del rapporto tra la differenza dei costi e la differenza di efficacia clinica tra le due alternative in studio. La prospettiva utilizzata nell'analisi è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'orizzonte temporale utilizzato per la valutazione economica coincide con il periodo di osservazione degli studi clinici analizzati. I costi e gli effetti clinici sono stati calcolati su ipotetiche coorti di 1.000 soggetti per gruppo di trattamento. Per gli studi il cui periodo di follow up è stato superiore a un anno, si è ricorsi ad un'attualizzazione dei costi, scontando del 3% i costi generati dopo il primo anno di osservazione. La robustezza dell'analisi è stata valutata attraverso un'analisi di sensibilità del $\pm 10\%$ su costi per la terapia farmacologica e i ricoveri ospedalieri [24,25]. Laddove possibile, una seconda analisi di sensibilità è stata effettuata modificando il tasso di sconto annuale al 5% e 0% rispetto all'analisi principale (sconto annuale del 3%). È stata infine condotta un'analisi di soglia, allo scopo di calcolare il costo giornaliero di atorvastatina per cui i due trattamenti in studio generino gli stessi costi sanitari.

RISULTATI

Studio AVERT

Lo studio AVERT ha valutato l'efficacia di atorvastatina rispetto ad un intervento di angioplastica coronarica percutanea nel ridurre il rischio di eventi coronarici acuti in soggetti con storia pregressa di malattia cardiovascolare. Nello studio AVERT, la percentuale di soggetti colpiti da un evento ischemico è stata pari al 13,4% nel gruppo trattato con atorvastatina e del 20,9% nel gruppo sottoposto a angioplastica. Il trattamento con atorvastatina ha pertanto ridotto del 36% il rischio di incidenza di evento ischemico rispetto all'angioplastica. Tale risultato sarebbe stato da considerarsi statisti-

Tabella II
Studio AVERT: analisi costo-efficacia (i costi sostenuti negli anni successivi al primo sono scontati del 3%)

* dati riferiti a una ipotetica coorte di 1.000 soggetti

Variabili	Angioplastica*		Atorvastatina 80 mg*		Differenza* (€)
	(n.)	(€)	(n.)	(€)	
Infarto miocardico non fatale	28,20	168.173,14	24,40	145.511,51	-22.661,63
By-pass aortocoronarico	50,80	819.506,39	12,20	196.810,59	-622.695,80
Angioplastica	118,60	706.764,70	109,80	654.323,47	-52.441,23
Angina instabile	141,24	296.695,31	67,07	140.890,36	-155.804,95
Costi totali ospedalizzazioni	-	1.991.139,54	-	1.137.535,93	-853.603,61
Costi trattamento	-	5.601.676,34	-	408.584,86	-5.193.091,48
Costi totali	-	7.592.815,88	-	1.546.120,79	-6.046.695,09
Qualsiasi evento CV	209,00	-	134,10	-	-
ICER	Atorvastatina dominante				

camente significativo ($p = 0,048$) se l'analisi statistica fosse stata condotta attraverso i test di comparazione convenzionale, e non attraverso l'analisi multipla dei risultati *ad interim*. La riduzione della frequenza di eventi ischemici è principalmente da attribuirsi alla riduzione dell'utilizzo delle procedure vascolari (PTCA o CABG) e alla riduzione degli episodi di angina. La frequenza degli eventi avversi è stata invece simile nei due gruppi di confronto. Il costo necessario per trattare 1.000 pazienti con atorvastatina 80 mg/die è stato pari a € 408.585, mentre quello sostenuto per le procedure di angioplastica è stato di € 5.601.676 (Tabella II). Il costo totale dei ricoveri ammonta a € 1.137.536 nel gruppo di trattamento con atorvastatina e a € 1.991.140 nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione (Tabella II). In conclusione, i costi complessivi di gestione di 1.000 pazienti nei 18 mesi di follow up sono stati pari a € 1.546.121, e di € 7.592.816, nei gruppi di trattamento con atorvastatina e angioplastica, rispettivamente (Figura 1).

In definitiva, sulla base dei risultati dello studio AVERT, la terapia con atorvastatina si è dimostrata dominante, perché più efficace e meno costosa rispetto alle procedure di rivascolarizzazione. Il risparmio generato trattando i pazienti con atorvastatina 80 mg/die su 1.000 pazienti è stato di € 6.046.695, pari all'80% circa dei costi complessivi di gestione dei soggetti sottoposti a rivascolarizzazione. L'analisi di sensibilità (Tabella III) ha infine evidenziato come la variazione del $\pm 10\%$ dei costi di trattamento e di ospedalizzazione non modifica i risultati della valutazione. Il trattamento con atorvastatina rimane, infatti, dominante in qualunque condizione di variazione dei costi. L'analisi di soglia

ha infine evidenziato che il prezzo di atorvastatina per cui i costi dei due trattamenti sarebbero sovrapponibili va ben al di là dell'attuale prezzo di cessione al SSN.

Conclusioni

Nello studio AVERT, il trattamento con atorvastatina 80 mg genera una riduzione degli eventi ischemici rispetto all'intervento di angioplastica, e induce un risparmio medio per il SSN pari a € 6.047 per paziente nel corso dei 18 mesi di osservazione.

Studio IDEAL

Lo studio IDEAL ha confrontato l'efficacia di atorvastatina a dosi piene (80 mg/die) rispetto a simvastatina a un dosaggio standard (20 mg/die) nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Il trattamento con atorvastatina non ha dimostrato una riduzione del rischio sull'endpoint combinato di morte per causa cardiovascolare, infarto del miocardio e arresto cardiaco non fatali (HR = 0,89; IC95% = 0,78-1,01; $p = 0,07$), tuttavia è risultato più efficace rispetto alla terapia standard con simvastatina sui seguenti endpoint secondari: eventi cardiovascolari maggiori (HR = 0,87; IC95% = 0,78-0,98; $p = 0,02$) e qualsiasi evento cardiovascolare (HR = 0,84; IC95% = 0,78-0,91; $p < 0,01$). La Figura 2 mostra i costi complessivi del trattamento di 1.000 pazienti con le due alternative valutate nello studio IDEAL. I costi per la terapia farmacologica sono stati pari a € 524.587 e € 1.180.777 per i gruppi di soggetti trattati con simvastatina e atorvastatina, rispettivamente. Il costo delle ospedalizzazioni è stato maggiore per i soggetti trattati con simvastatina (€ 1.902.670) rispetto ai soggetti

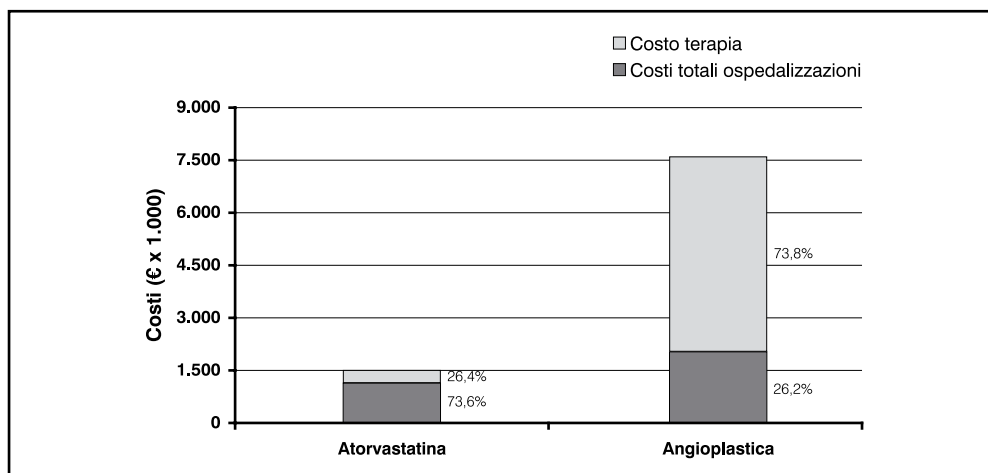


Figura 1
Studio AVERT: ripartizione dei costi sanitari diretti (per 1.000 pazienti, per 18 mesi; i costi sostenuti negli anni successivi al primo sono scontati del 3%)

Descrizione	Differenza costi (€) (Atorvastatina - Angioplastica)*	ICER (€/evento evitato)
$\pm 10\%$ costi trattamento	-5.527.386; -6.566.004	Dominante
$\pm 10\%$ costi ospedalizzazioni	-5.961.335; -6.132.055	Dominante

Tabella III
Studio AVERT: analisi di sensibilità
* dati riferiti a un'ipotetica coorte di 1.000 soggetti

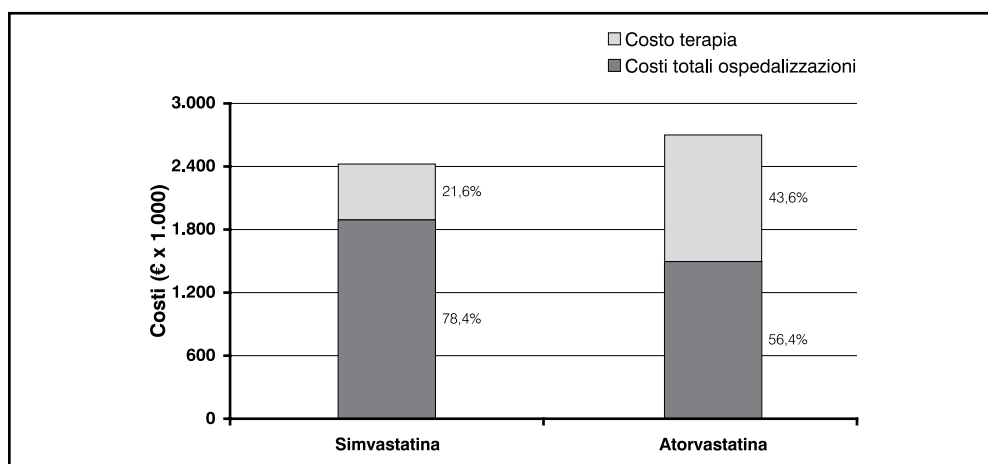


Figura 2
Studio IDEAL: ripartizione dei costi sanitari diretti (per 1.000 pazienti, per 4,8 anni; i costi sostenuti negli anni successivi al primo sono scontati del 3%)

trattati con atorvastatina (€ 1.529.619), per un risparmio netto di € 373.050 a favore di atorvastatina.

In definitiva, il trattamento di 1.000 pazienti con atorvastatina rispetto a simvastatina comporta un aumento dei costi diretti sanitari pari a € 283.140, ma permette di evitare 43 eventi cardio-cerebrovascolari. Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) è pertanto pari a € 6.583 per evento evitato (Tabella IV). I risultati dell'analisi di sensibilità sono mostrati in Tabella V. Nello scenario più sfavorevole per atorvastatina, rappresentato da un aumento del 10% dei costi della terapia, l'ICER raggiungerebbe un valore di € 8.109 per evento evitato.

L'analisi di soglia ha infine evidenziato che, al di sotto di un costo giornaliero di € 0,59, atorvastatina costituirebbe l'alternativa terapeutica dominante.

Conclusioni

Nello studio IDEAL, atorvastatina 80 mg risulta costo-efficace rispetto a simvastatina 20 mg nel ridurre il rischio di evento cardio-cerebrovascolare (ICER = € 6.583 per evento evitato). Il maggior costo-terapia di atorvastatina (+656 € per paziente) è compensato dalla riduzione della spesa per ricoveri (-373 € per paziente).

Tabella IV
Studio IDEAL: analisi costo-efficacia (i costi sostenuti negli anni successivi al primo sono scontati del 3%)

Variabili	Simvastatina*		Atorvastatina*		Differenza (€)*
	(n.)	(€)	(n.)	(€)	
Infarto miocardico non fatale	72,20	410.188,07	60,20	342.012,77	-68.175,30
Arresto cardiaco con rianimazione	1,60	5.799,10	2,30	8.336,21	2.537,11
Rivascolarizzazioni coronariche	167,00	1.075.970,60	130,40	840.159,08	-235.811,52
Angina instabile	52,80	105.663,55	44,20	88.453,20	-17.210,35
Ictus fatale e non fatale	39,10	136.933,42	34,00	119.072,54	-17.860,88
Insufficienza cardiaca congestizia non fatale	27,70	79.506,73	22,30	64.007,22	-15.499,51
Malattie vascolari periferiche	37,50	88.608,09	28,60	67.578,44	-21.029,65
Costi totali per ospedalizzazioni	-	1.902.669,56	-	1.529.619,46	-373.050,10
Costi terapia farmacologica	-	524.586,91	-	1.180.777,27	656.190,36
Costi totali	-	2.427.256,47	-	2.710.396,73	283.140,26
Qualsiasi evento CV	307,93	-	264,92	-	-
ICER (€)	6.583 per evento evitato				

* dati riferiti a un'ipotetica coorte di 1.000 soggetti

Tabella V
Studio IDEAL: analisi di sensibilità

Descrizione	Differenza costi (€) (Atorvastatina - Simvastatina)*	ICER (€/ evento evitato)
± 10% costi trattamento	217.521,22; 348.759,29	5.057; 8.109
± 10% costi ospedalizzazioni	245.835,24; 320.445,27	5.716; 7.451

* dati riferiti a una ipotetica coorte di 1.000 soggetti

Studio MIRACL

Lo studio MIRACL ha valutato l'efficacia di un trattamento aggressivo con atorvastatina rispetto a placebo nel ridurre il rischio di insorgenza di un nuovo evento ischemico in soggetti affetti da SCA. Nello studio MIRACL, le percentuali di soggetti colpiti da uno degli eventi che componevano l'endpoint primario (morte, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto, arresto cardiaco non fatale o ricorrente ischemia cardiaca) sono state del 14,8% nel gruppo trattato con atorvastatina e del 17,4% nel gruppo trattato con placebo (RR = 0,84; IC95% = 0,70-1,00). Lo studio non ha evidenziato, per ovvie ragioni di mancanza di potenza statistica, delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza dei singoli eventi che componevano l'endpoint primario. Il trattamento con atorvastatina sembra avere indotto un'importante riduzione degli eventi ischemici sintomatici e ha pressoché dimezzato la frequenza di ictus fatali e non rispetto a pla-

cebo, dimostrando pertanto la sua validità nella prevenzione degli accidenti cerebrovascolari. Il trattamento con atorvastatina ha fatto registrare una tendenza di riduzione della frequenza complessiva degli eventi primari e secondari rispetto a placebo (30,7% vs 29,3%), anche se questo risultato non è stato statisticamente significativo (RR = 0,95; IC95% = 0,86-1,06). Il costo complessivo di trattamento con atorvastatina 80 mg/die è stato pari a € 75.017 per 1.000 pazienti. I costi per i ricoveri ospedalieri causati dagli eventi occorsi durante le 16 settimane di follow up ammontano a € 2.027.484 nel gruppo trattato con atorvastatina e a € 2.119.227 nel gruppo trattato con placebo. Il costo complessivo generato dal gruppo di trattamento con atorvastatina è pari a € 2.102.501 (Tabella VI). Nel gruppo di soggetti trattati con atorvastatina, il costo della terapia farmacologica rappresenta poco meno del 4% dei costi totali (Figura 3).

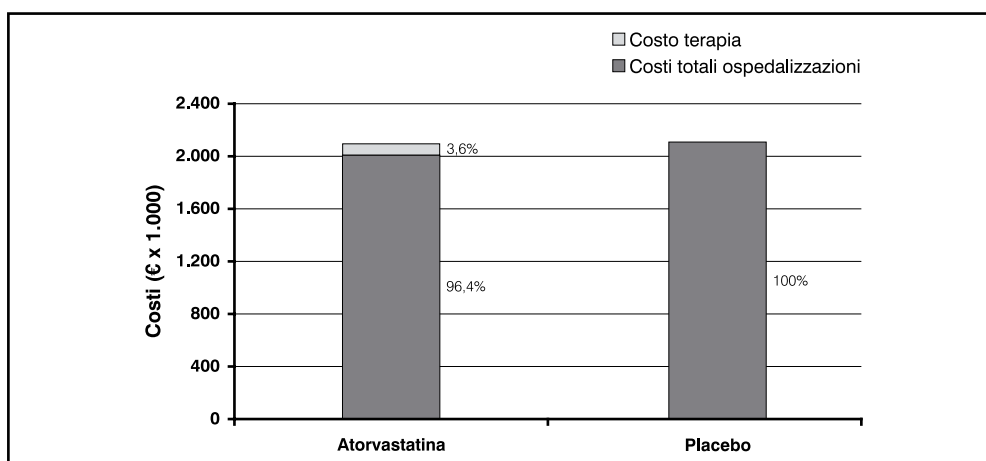
In definitiva il trattamento con atorvastatina è risultato dominante, perché ha dimostrato

Variabili	Placebo*		Atorvastatina*		Differenza (€)*
	(n.)	(€)	(n.)	(€)	
Infarto miocardico non fatale	73,00	439.606,00	65,67	395.464,74	-44.141,26
Infarto miocardico fatale	43,93	264.546,46	41,61	250.575,42	-13.971,04
Arresto cardiaco con rianimazione	6,46	24.818,09	5,20	19.977,41	-4.840,68
Ictus fatale e non fatale	15,50	57.538,64	7,80	28.954,94	-28.583,71
Rivascolarizzazioni coronariche	161,50	1.102.938,41	165,15	1.127.865,50	24.927,09
Angina instabile	68,48	145.261,15	59,17	125.512,59	-19.748,56
Insufficienza cardiaca congestizia non fatale	27,78	84.518,43	26,01	79.133,34	-5.385,08
Costi totali per ospedalizzazioni	-	2.119.227,18	-	2.027.483,94	-91.743,24
Costo terapia farmacologica	-	0,00	-	75.017,23	75.017,23
Costi totali	-	2.119.227,18	-	2.102.501,17	-16.726,01
Qualsiasi evento CV	306,85	-	292,59	-	-
ICER	Atorvastatina dominante				

Tabella VI

Studio MIRACL: analisi costo-efficacia

* dati riferiti a un'ipotetica coorte di 1.000 soggetti

**Figura 3**

Studio MIRACL: ripartizione dei costi sanitari diretti (per 1.000 pazienti, per 16 settimane)

Tabella VII

Studio MIRACL: analisi di sensibilità

* dati riferiti a un'ipotetica coorte di 1.000 soggetti

Descrizione	Differenza costi (€) (Atorvastatina – Placebo)*	ICER (€/evento evitato)
± 10% costi trattamento	-9.224; -24.228	Dominante
± 10% costi ospedalizzazioni	-7.552; -25.900	Dominante

una superiore efficacia clinica e un risparmio economico rispetto al trattamento con placebo. Dall'analisi di sensibilità (Tabella VII) è emerso che il trattamento con atorvastatina risulta dominante in tutti gli scenari di variazione dei costi testati. In conclusione, dall'analisi di soglia si evince che se il costo giornaliero di atorvastatina fosse € 0,95 (+22% del prezzo utilizzato nell'analisi, pari a € 0,78) le due alternative in studio determinerebbero gli stessi costi sanitari.

Conclusioni

Nello studio MIRACL, il trattamento di una coorte di soggetti affetti da SCA con atorvastatina 80 mg riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare rispetto a placebo, e produce una riduzione della spesa ospedaliera di € 91.743 (per 1.000 pazienti trattati), nell'arco delle 16 settimane di osservazione.

Studio PROVE-IT

Lo studio PROVE-IT intendeva dimostrare la non inferiorità di pravastatina 40 mg/die rispetto a atorvastatina 80 mg/die nel ridurre il rischio di eventi ischemici in soggetti affetti da SCA. Tuttavia, a conclusione dello studio, i soggetti trattati con atorvastatina hanno bene-

ficiato di una riduzione complessiva del rischio di eventi coronarici acuti maggiore rispetto ai soggetti in terapia con pravastatina. Il trattamento con atorvastatina è stato significativamente superiore ($p < 0,05$) nel ridurre l'incidenza di angina instabile (riduzione del rischio = 29%) e rivascolarizzazione (riduzione del rischio = 14%). I risultati suggeriscono come la terapia con atorvastatina ad alto dosaggio possa ridurre del 28% il rischio di mortalità rispetto a pravastatina, sebbene il risultato non abbia raggiunto la significatività statistica.

I costi per la terapia farmacologica necessari per trattare 1.000 pazienti per 24 mesi è stato pari a € 453.911 nel gruppo di trattamento con atorvastatina e a € 337.401 per i soggetti trattati con pravastatina. Il trattamento con atorvastatina ha permesso un risparmio di € 242.899 nella spesa per le ospedalizzazioni, che ammonta a € 1.604.670, rispetto alla spesa ospedaliera generata dal gruppo di trattamento con pravastatina, pari a € 1.874.569 (Tabella VIII e Figura 4). In definitiva il trattamento con atorvastatina permetterebbe al SSN un risparmio complessivo di € 126.389 rispetto alla gestione con pravastatina. Di conseguenza, il trattamento con atorvastatina essendo contemporaneamente maggiormente efficace e meno costoso, risul-

Tabella VIII

Studio PROVE-IT: analisi costo-efficacia (i costi sostenuti negli anni successivi al primo sono scontati del 3%)

* dati riferiti a un'ipotetica coorte di 1.000 soggetti

Variabili	Pravastatina*		Atorvastatina*		Differenza (€)*
	(n.)	(€)	(n.)	(€)	
Infarto miocardico fatale e non fatale	74,00	439.144,11	66,00	391.669,07	-47.475,04
Rivascolarizzazioni coronariche	188,00	1.265.235,29	163,00	1.096.985,92	-168.249,37
Angina instabile	51,00	106.608,29	38,00	79.433,63	-27.174,66
Ictus fatale e non fatale	10,00	36.581,56	10,00	36.581,56	0
Costi totali per ospedalizzazioni	-	1.847.569,25	-	1.604.670,18	-242.899,07
Costo terapia farmacologica	-	337.400,71	-	453.911,02	116.510,31
Costi totali	-	2.184.969,96	-	2.058.581,20	-126.388,76
Morti per eventi coronarici	11,00	-	14,00	-	-
Morti per tutte le cause	22,00	-	32,00	-	-
ICER	Atorvastatina dominante				

Tabella IX

Studio PROVE-IT: analisi di sensibilità

* dati riferiti a un'ipotetica coorte di 1.000 soggetti

Descrizione	Differenza costi (€) (Atorvastatina – Pravastatina)*	ICER (€/evento evitato)
± 10% costi trattamento	-114.738; -138.040	Dominante
± 10% costi ospedalizzazioni	-102.099; -150.679	Dominante

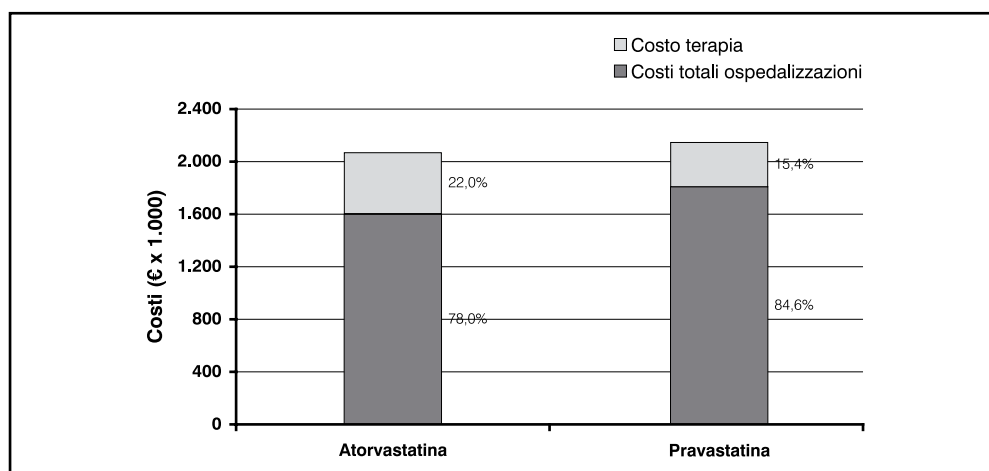


Figura 4
Studio PROVE IT: ripartizione dei costi sanitari diretti (per 1.000 pazienti, per 24 mesi; i costi sostenuti negli anni successivi al primo sono scontati del 3%)

ta dominante rispetto al trattamento con pravastatina. I risultati dell'analisi di sensibilità sono riportati in Tabella IX. In tutti gli scenari testati il trattamento con atorvastatina si conferma dominante, avvalorando così la solidità dell'analisi. Ipotizzando un costo giornaliero di atorvastatina 80 mg/die superiore del 28% (€ 1,00) rispetto a quello utilizzato nell'analisi principale (€ 0,78) le due alternative in studio produrrebbero gli stessi costi sanitari.

Conclusioni

Nello studio PROVE-IT, il trattamento a lungo termine (24 mesi) di una coorte di 1.000 soggetti affetti da SCA con atorvastatina 80 mg rispetto a pravastatina 40 mg, permetterebbe un risparmio della spesa ospedaliera pari a € 242.899 e un risparmio complessivo pari a € 126.389.

Studio TNT

L'obiettivo dello studio TNT è stato quello di dimostrare come la somministrazione di atorvastatina a elevati dosaggi al fine di ridurre i livelli di LDL al di sotto dei 100 mg/dl sia as-

sociata a benefici clinici sostanziali in pazienti con malattia coronarica. L'utilizzo di atorvastatina 80 mg/die ha ridotto del 22% l'occorrenza di eventi inclusi nell'endpoint primario, composto da: morte per malattia coronarica, infarto miocardico, arresto cardiaco ictus fatale e non (HR = 0,78; IC95% = 0,69-0,89; $p < 0,001$). La percentuale di soggetti liberi da eventi cardiovascolari (di qualsiasi tipo) è stata pari al 28,1% nel gruppo di trattamento con atorvastatina 80 mg/die, e al 33,5% nel gruppo di trattamento con atorvastatina 10 mg/die (HR = 0,81; IC95% = 0,75-0,87; $p < 0,001$). I costi di trattamento di 1.000 pazienti durante il periodo di osservazione dello studio clinico (58,8 mesi) ammontano a € 1.268.428 nel gruppo trattato con atorvastatina 80 mg/die e a € 570.310 nel gruppo trattato con atorvastatina 10 mg/die. Il superiore costo di trattamento con atorvastatina 80 mg/die è parzialmente compensato da una riduzione delle ospedalizzazioni per causa cardiovascolare, che genera un risparmio di € 211.504 (Tabella X e Figura 5).

In definitiva i costi sanitari diretti sono stati maggiori di € 486.613 nel gruppo di tratta-

Variabili	Atorvastatina 10 mg*		Atorvastatina 80 mg*		Differenza (€)*
	(n.)	(€)	(n.)	(€)	
Costi totali per ospedalizzazioni	335,00	1.319.022,31	281,28	1.107.517,91	-211.504,40
Costo terapia farmacologica	-	570.310,07	-	1.268.427,59	698.117,52
Costi totali	-	1.889.332,38	-	2.375.945,50	486.613,12
Soggetti con eventi CV maggiori	335,00	-	281,28	-	-
ICER (€)	9.058 per paziente libero da malattia CV				

Tabella X
Studio TNT: analisi costo-efficacia (i costi sostenuti negli anni successivi al primo sono scontati del 3%)

* dati riferiti ad una ipotetica coorte di 1.000 soggetti

Descrizione	Differenza costi (€) (Atorvastatina 80 mg - Atorvastatina 10 mg)*	ICER (€ per paziente libero da malattia)
±10% costi trattamento	556.425; 416.801	10.358; 7.759
±10% costi ospedalizzazioni	465.463; 507.764	8.665; 9.452

Tabella XI
Studio TNT: analisi di sensibilità

* dati riferiti ad una ipotetica coorte di 1.000 soggetti

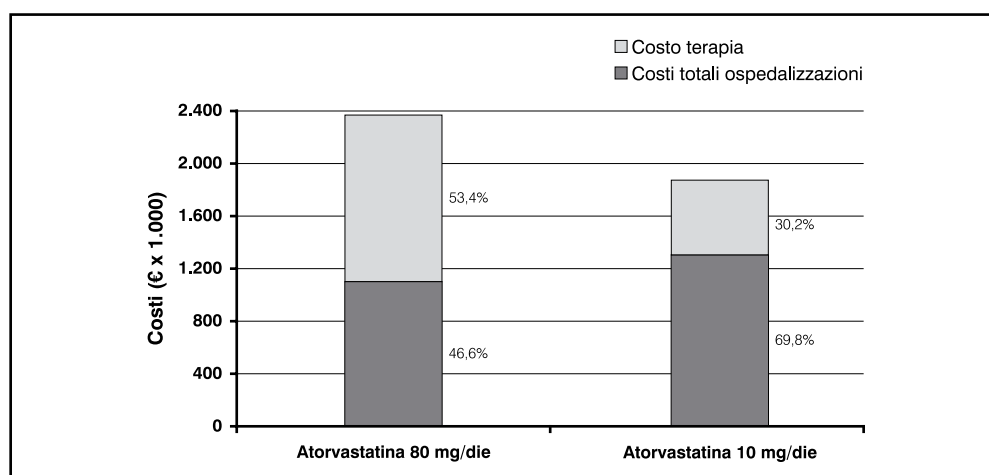


Figura 5
 Studio TNT: ripartizione dei costi sanitari diretti (per 1.000 pazienti, per 4,9 anni; i costi sostenuti negli anni successivi al primo sono scontati del 3%)

mento con atorvastatina 80 mg/die. In base ai risultati clinici dello studio TNT, il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) è pari a € 9.058 per paziente libero da malattia. L'analisi di sensibilità (Tabella XI) conferma il profilo di costo-efficacia di atorvastatina 80 mg/die rispetto a atorvastatina 10 mg/die. In questo senso lo scenario più sfavorevole, rappresentato da un aumento del 10% dei costi della terapia, sposterebbe l'ICER a € 10.358 per paziente libero da malattia. A un costo giornaliero di € 0,48 (-38% rispetto al costo giornaliero di atorvastatina 80 mg utilizzato nell'analisi principale), le due alternative in studio genererebbero gli stessi costi sanitari.

Conclusioni

Nello studio TNT, il trattamento di pazienti affetti da malattia coronarica stabile con atorvastatina 80 mg comporta una spesa per la terapia farmacologica maggiore rispetto ad atorvastatina 10 mg (+698 € per paziente in 58,8 mesi di trattamento), riducendo comunque l'incidenza di eventi cardio-cerebrovascolari e la spesa ospedaliera (-212 € per paziente). Atorvastatina a dosi piene (80 mg) risulta dunque un'alternativa costo-efficace.

DISCUSSIONE

Gli studi AVERT, IDEAL, MIRACL, PROVE-IT e TNT forniscono una chiara evidenza dei benefici clinici prodotti dal trattamento con atorvastatina nella prevenzione secondaria di eventi coronarici. Tale evidenza ha contribuito, in modo significativo, alla decisione dell'*American Heart Association* di raccomandare l'impiego delle statine ad elevato dosaggio, sin dalle prime fasi del ricovero per sindrome coronarica [26]. Le stesse linee guida raccomandano uno stretto monitoraggio dell'aderenza alla terapia nel medio e lungo periodo, in modo da garantire che il rischio di un nuovo evento cardiovascolare sia ridotto negli anni. Il presente studio intendeva misurare, attraverso un'analisi di costo-efficacia, la sostenibilità economica del

trattamento con atorvastatina 80 mg/die, per i diversi disegni sperimentali dei trial clinici, alla luce della futura riduzione del prezzo, dovuta alla scadenza della copertura brevettuale del farmaco. Il trattamento con atorvastatina costituisce un'alternativa dominante (meno costosa e più efficace del trattamento di controllo) negli studi AVERT, MIRACL, PROVE-IT, e costo-efficace negli studi IDEAL (€ 6.310 per evento evitato) e TNT (€ 9.058 per paziente libero da malattia). Le analisi di sensibilità hanno confermato, per qualunque scenario, la solidità dei risultati.

La presente valutazione presenta alcune approssimazioni relative alla misurazione dei costi, derivanti dalla mancanza di informazioni più dettagliate riguardo la gestione dei soggetti arruolati negli studi. Tali approssimazioni, comunque, producono delle stime conservative del possibile risparmio ottenibile con la terapia con atorvastatina. Non è stato, per esempio, valutato l'impatto economico della gestione degli eventi avversi: tuttavia, non essendo state registrate delle differenze nella frequenza di quest'ultimi nei vari studi analizzati, l'effetto di questa approssimazione non modifica in alcun modo i risultati dell'analisi. Non è stato possibile misurare il costo di gestione della fase post-acuta degli eventi, che riteniamo possa incidere significativamente sulla spesa sanitaria complessiva. La valutazione dei costi potrebbe essere pertanto sottostimata; tuttavia, anche in questo caso, l'approssimazione dovrebbe essere conservativa del risparmio ottenibile con atorvastatina. In questo senso è ragionevole presumere che i costi di follow up siano più bassi, laddove la frequenza di ricovero è minore. L'analisi è stata condotta utilizzando la prospettiva del SSN. Questo punto di vista non ha permesso di stimare il possibile effetto del trattamento con atorvastatina, rispetto al trattamento di controllo nel migliorare la capacità produttiva dei pazienti affetti da SCA e a favorire un'integrazione più rapida nel tessuto sociale. Anche in questo caso, comunque, è ragionevole pensare che l'alternativa più efficace

sia anche quella che garantisce una ripresa più efficiente del proprio ruolo nella società.

In un contesto di significativa razionalizzazione delle risorse sanitarie e intensificazione delle manovre economiche mirate al contenimento della spesa sanitaria, la conduzione di analisi economiche dovrebbe assumere un ruolo sempre più cruciale nel supportare gli interventi promossi dai nostri *decision makers*. Alla luce di questa considerazione, l'imminente perdita della copertura brevettuale di atorvastatina rappresenta di per sé un'importante opportunità di risparmio per il SSN, opportunità che comunque deve essere valutata alla luce di un confronto più ampio con le altre alternative a disposizione (farmaci con e senza copertura brevettuale). Qualsiasi eventuale azione (in ambito regionale o locale) atta a promuovere

l'impiego di atorvastatina a seguito della scadenza della copertura brevettuale non dovrebbe essere giustificata esclusivamente dalla riduzione di costo del farmaco. Il rationale della raccomandazione all'impiego di atorvastatina deriva piuttosto dal fatto che, alla luce della riduzione del costo prevista a seguito della scadenza brevettuale e dell'evidenza mostrata nelle analisi economiche, il trattamento con atorvastatina è risultato dominante o costo-efficace rispetto all'impiego degli altri agenti ipolipemizzanti (simvastatina e pravastatina) in prevenzione cardiovascolare secondaria. In un'ultima analisi, il medesimo approccio metodologico, basato sulla conduzione di studi di costo-efficacia di atorvastatina nei confronti di altre terapie ipolipemizzanti ancora coperte da brevetto, è fortemente consigliato.

BIBLIOGRAFIA

1. The atlas of heart disease and stroke. WHO, 2004
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K et al. Heart disease and stroke statistics, 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-6
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146
4. British Heart Foundation. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. 2008: 11
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98
6. Turpie AGG. Burden of Disease: Medical and Economic Impact of Acute Coronary Syndromes. *Am J Manag Care* 2006; 12: S430-S434
7. Heart Disease and Stroke Prevention: Addressing the Nation's Leading Killers. Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, 2009
8. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 461-8
9. Kauf TL, Velazquez EJ, Crosslin DR, Weaver WD, Diaz R, Granger CB et al. The cost of acute myocardial infarction in the new millennium: evidence from a multinational registry. *Am Heart J* 2006; 151: 206-12
10. Tiemann O. Variations in hospitalisation costs for acute myocardial infarction - a comparison across Europe. *Health Econ* 2008; 17(1 Suppl): S33-S45
11. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23: 495-503
12. Mantovani LG, Fornari C, Madotto F, Riva M, Chiodini V, Ferrario MM et al. Cost and Outcomes after First Acute Myocardial Infarction: Study on 12.049 Individuals Using Administrative Databases. ISPOR 2009, Orlando
13. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al. for the Atorvastatin Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6
14. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al.; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. 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

15. 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: 1711-8
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. for 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
17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35
18. de Portu S, Montella S, Menditto E, Cammarota S, Citarella A, Mantovani LG. Valutazione economica dello studio IDEAL. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici* 2008; 9: 49-52
19. de Portu S, Montella S, Cammarota S, Citarella A, Mantovani LG. Valutazione economica dello studio PROVE-IT. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici* 2008; 9: 53-6
20. Codifa[®]: banca dati del farmaco. Ultima consultazione gennaio 2011
21. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero - Dati SDO. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ricoveriOspedalieri.jsp>
22. Weinstein Mc, Stason WB. On the foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21
23. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for economic evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997
24. 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
25. Garattini L, Grilli R, Scopelliti D, Mantovani L. A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 1-6
26. Waters DD, Ku I. Early statin therapy in acute coronary syndromes: the successful cycle of evidence, guidelines, and implementation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1434-7