

COSTO-EFFICACIA DELLA TERAPIA CON STATINE NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cost-effectiveness of statins for primary prevention of cardiovascular diseases

Serena Petrelli, Manuela Casula, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Keywords

Statins
Cost-efficacy
Cardiovascular prevention

Abstract

Cost-effectiveness analyses have generally found that statins are cost-effective in secondary prevention, since patients with established heart disease are at the greatest risk. However, it remains unclear whether statins are cost-effective when treating healthy patients without known cardiac disease.

Data clearly support the use of statins for primary prevention in high-risk individuals, in whom the strategy is cost-effective and the benefits exceed the risks, while the benefit in individuals at low or moderate risk is not certain. For primary prevention of cardiovascular disease, cost per quality adjusted life years is variable depending on the level of cardiovascular disease risk, age, and cost of statins. As statin incremental cost-effectiveness ratios improve as drug prices fall, from a cost perspective it will eventually become appropriate to treat very low-risk patients.

Introduzione

I dati supportano chiaramente l'utilizzo di statine per la prevenzione primaria in individui ad alto rischio, nei quali la strategia è costo-efficace e i benefici superano i rischi. Se la prevenzione primaria in individui a basso o moderato rischio sia utile non è invece certo.

Le malattie cardiovascolari sono la causa più comune di decesso in tutto il mondo. Insieme a ipertensione, fumo di sigaretta e diabete, l'ipercolesterolemia (associata anche a bassi livelli di colesterolo-HDL) è uno dei più importanti fattori di rischio indipendente per le malattie coronariche (*coronary heart disease*, CHD). Numerosi studi controllati vs placebo hanno dimostrato che le statine, farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipercolesterolemia, sono associate a una riduzione statisticamente significativa nel rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare (CV). Le statine sono anche generalmente ben tollerate e con un buon profilo di sicurezza, come sostenuto sia dagli esiti degli studi clinici che dai dati di sorveglianza post-marketing; sono stati segnalati casi di innalzamento dei livelli di creatinasi e di miopatia, mentre rhabdomiolisi e epatotossicità sono rare. I risultati di questi studi sono da considerarsi però limitati a causa dell'esclusione di particolari sottogruppi di pazienti (in base all'età o a condizioni patologiche concomitanti); come risultato, l'efficacia del trattamento potrebbe essere inferiore quando le statine sono utilizzate in una popolazione non selezionata. Infine, oggi è necessario fare i conti con una questione difficilmente gestibile ma inevitabile, quale quella economica.

Gli studi di economia sanitaria confrontano i costi e i benefici di due o più programmi sanitari diversi (tra cui i farmaci) per fornire al decisore pubblico dati oggettivi, espliciti, su cui fondare le decisioni allocative [1]. Il principio fondamentale che sta alla base della valutazione economica dei programmi sanitari è di identificare e misurare simultaneamente i loro costi e i loro esiti. L'obiettivo è quello di valutare esiti di mortalità e/o morbilità, come il costo per anno di vita salvato (*Life Years Saved*, LYS) che può essere o meno aggiustato per la qualità della vita (*Quality Adjusted Life Years*, QALY).

Corrispondenza: Manuela Casula. Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: manuela.casula@guest.unimi.it

Conoscendo i costi (C) e l'efficacia (E) delle due alternative (trattamento sperimentale t, trattamento di controllo c), l'analisi comparativa può risolversi in una delle seguenti situazioni:

- 1) la terapia sperimentale è meno costosa e più efficace, quindi preferibile rispetto a quella di controllo (situazione di dominanza del trattamento);
- 2) la terapia sperimentale è più costosa e meno efficace, quindi da rifiutare rispetto al trattamento di controllo (situazione di dominanza del controllo);
- 3) la terapia sperimentale è più costosa ma anche più efficace, oppure è meno costosa ma anche meno efficace; l'assenza di dominanza di una delle due alternative rende necessaria la valutazione del rapporto incrementale.

Il Rapporto Incrementale di Costo Efficacia (ICER) è un rapporto che definisce i costi incrementali che devono essere sostenuti per una unità di efficacia addizionale conseguente al trattamento sperimentale:

Il trattamento è da considerarsi costo-efficace se il valore dell'ICER stimato è inferiore a quello di un valore soglia fissato come massimo riferimento accettabile in base a considerazioni di "disponibilità di pagare" a livello di decisore politico o di società. L'OMS ha stabilito un valore di costo-efficacia non accettabile quando $>3 \times \text{PIL}$ procapite, da valutare valori tra $1-3 \times \text{PIL}$ procapite e accettabile un valore inferiore a $1 \times \text{PIL}$ procapite [2]. In maniera analoga, il NICE ha stabilito come accettabili valori inferiori a 30.000 £, da valutare tra 30.000 e 60.000 £, non accettabili valori superiori a 60.000 £ [3]. Mentre il ricorso alle terapie ipolipemizzanti in soggetti che hanno già sperimentato un evento cardiovascolare è fortemente supportato da evidenze di vantaggi clinici ed economici, il crescente utilizzo delle statine in individui senza malattie CV ha sollevato alcune perplessità. In primo luogo, le evidenze suggeriscono come in prevenzione primaria le statine diminuiscano sostanzialmente la morbilità ma solo moderatamente riducano la mortalità cardiovascolare. In secondo luogo, l'utilizzo di statine a lungo termine potrebbe causare effetti avversi, come il diabete mellito. Terzo, la costo-efficacia di tale strategia non è chiara e deve essere bilanciata con il rischio di sovrastimare la popolazione che deve essere trattata. I trial clinici che hanno indagato le statine suggeriscono che la riduzione del rischio relativo di malattia cardiaca è costante, indipendentemente dal rischio globale di ogni paziente. Pertanto, il numero necessario da trattare (NNT) per evitare un evento è minore nei gruppi ad alto rischio: trattando 100 soggetti a basso rischio e 100 soggetti ad alto rischio CV si eviterà un maggior numero di eventi nel secondo gruppo che non nel primo. Di conseguenza, le terapie ipolipemizzanti per la prevenzione secondaria sono generalmente più costo-efficaci rispetto a quelle per la prevenzione primaria in quanto gli individui con malattie cardiovascolari sono a più alto rischio di eventi ricorrenti e dunque può essere maturato un maggior risparmio sui costi grazie agli eventi CV evitati ad un costo simile del trattamento.

Pazienti a diversi livelli di rischio cardiovascolare

I risultati di queste analisi mostrano che gli ICER migliorano all'aumentare del rischio CV globale e il trattamento con statine non sembra essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, nonostante il minor costo delle statine generiche.

Le analisi concordano inoltre nell'osservare valori più elevati nelle donne rispetto agli uomini.

L'analisi di Greving et al. [4] ha utilizzato un modello di Markov per valutare il rapporto costo-efficacia delle statine a basso dosaggio per la prevenzione primaria delle malattie vascolari, incorporando i risultati dello studio JUPITER e valutando i QALY guadagnati, i costi (dal punto di vista dei pagatori del servizio sanitario) e gli ICER separatamente per uomini e donne di diverse età (tra 45 e 75 anni) e a diversi livelli di rischio CV a 10 anni ma senza una storia di malattia vascolare. Nell'analisi *base-case* condotta su uomini di 55 anni con rischio CV a 10 anni del 10% e un tasso di non aderenza ottenuto dai dati di letteratura (60% di aderenza dopo 1 anno, 45% dopo 2 anni, 40% dopo 3 anni e stabile negli anni successivi), il trattamento con statine ha portato a un guadagno medio di QALY da 8,80 a 8,82 oltre i 10 anni. Il trattamento con statine era associato a costi medi aggiuntivi di € 702 per persona. Il trattamento per 10 anni portava ad un ICER di € 35.000 per QALY guadagnato rispetto al non trattamento (**Tabella 1**). Il costo per QALY aumentava da circa € 5000 a € 125.000 quando il rischio CV a 10 anni variava dal 25% al 5%. Il trattamento con statine in uomini di 65 anni con un rischio CV del 10% portava ad un guadagno di QALY maggiore, da 8,15 a 8,18 in 10 anni ed era associato a un ICER pari a € 24.600 per QALY guadagnato. In generale, l'ICER migliorava all'aumentare del rischio CV (**Tabella 2**) e, a parità di rischio, diminuiva leggermente con l'aumentare dell'età. I benefici per la salute previsti erano leggermente inferiori nelle donne (**Tabella 1**), portando a ICER poco più elevati.

Tabella 1 QALY e costi del trattamento con statine vs non utilizzo in una coorte di uomini e donne olandesi di diverse età in un periodo di 10 anni.

Età (anni)	Rischio CV a 10 anni senza statine	Rischio CV a 10 anni con statine	QALY incrementali	Costi incrementali (€)	ICER (€/QALY)
UOMINI					
45	10,0%	8,6%	0,016	715	45.669
55	10,0%	8,6%	0,020	702	34.995
65	10,0%	8,7%	0,027	672	24.607
75	10,0%	8,7%	0,038	600	15.901
DONNE					
45	10,0%	8,6%	0,016	675	41.275
55	10,0%	8,6%	0,017	703	41.544
65	10,0%	8,7%	0,023	716	30.673
75	10,0%	8,7%	0,033	692	20.981

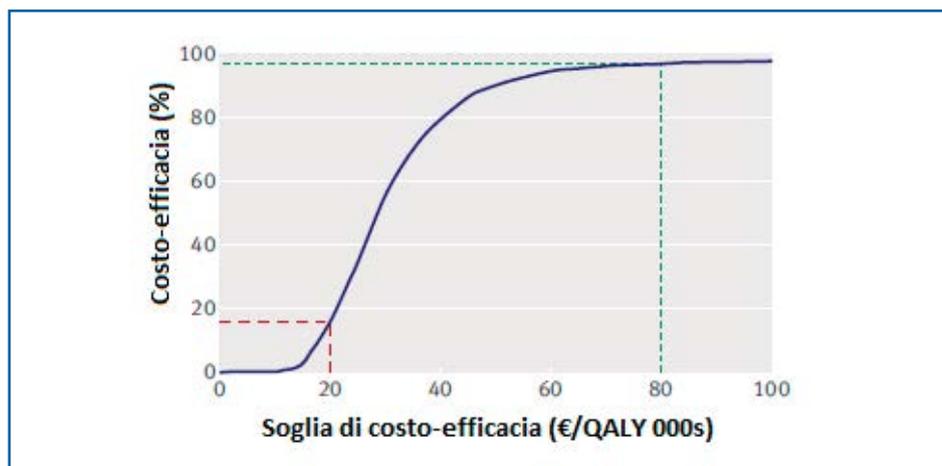
Tabella 2 QALY e costi del trattamento con statine vs non utilizzo in una coorte di uomini olandesi di 55 anni in un periodo di 10 anni, al variare del rischio CV.

Rischio CV a 10 anni senza statine	Rischio CV a 10 anni con statine	QALY incrementali	Costi incrementali (€)	ICER (€/QALY)
2,5%	2,1%	0,000	898	NA
5,0%	4,3%	0,007	832	125.544
7,5%	6,5%	0,013	767	57.442
10,0%	8,6%	0,020	702	34.995
15,0%	13,0%	0,033	574	17.158
20,0%	17,4%	0,047	448	9.572
25,0%	21,8%	0,060	324	5.395

NA non applicabile

L'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) su uomini di 55 anni con un rischio CV a 10 anni del 10% ha mostrato che, alla soglia di € 20.000 per QALY, la probabilità che il trattamento con statine fosse costo-efficace è del 16%, mentre c'era una probabilità del 97% che il trattamento fosse costo-efficace ad una soglia di € 80.000/QALY (Figura 1).

L'analisi di Prosser et al. [5] ha valutato invece come i rapporti di costo-efficacia delle terapie ipolipemizzanti variavano a seconda dei differenti fattori di rischio considerati. L'analisi *base-case* ha valutato uomini e donne dai 35 agli 84 anni con livelli di c-LDL ≥ 160 mg/dL, divisi in 240 sottogruppi di rischio a seconda dell'età (35-44 anni, 45-54 anni, 55-64 anni, 65-74 anni o 75-84 anni), del sesso e dell'assenza/presenza di 4 fattori di rischio per coronaropatia: stato di fumatore, pressione diastolica (<95 mmHg

Figura 1 Curva di accettabilità di costo-efficacia

o ≥ 95 mmHg), c-LDL (160-189 o ≥ 190 mg/dL) e c-HDL (< 35 , 35-49 o ≥ 95 mm/dL). L'analisi ha utilizzato un orizzonte temporale di 30 anni e la prospettiva della società. Sono stati valutati gli ICER per diversi interventi: regime dietetico, terapia con statine o non trattamento. L'ICER del regime dietetico, comparato al non trattamento, era generalmente inferiore a \$ 100.000/QALY per uomini e donne con più di un fattore di rischio (eccetto per alcune donne con età < 45 anni). Gli ICER della terapia con statine variavano a seconda del sottogruppo considerato, da \$ 54.000/QALY a 420.000/QALY per gli uomini e da \$ 62.000/QALY a \$ 1.400.000/QALY per le donne (**Tabella 3**), ed erano più elevati di \$ 100.000/QALY per molti sottogruppi di rischio considerati.

Tabella 3 Costo-efficacia della prevenzione primaria con statine negli uomini e nelle donne in funzione della presenza/assenza di alcuni fattori di rischio.

Colesterolo-LDL, mg/dL	Pressione diastolica, mmHg	Stato di fumatore	Colesterolo-HDL, mg/dL	Costo-efficacia (\$/QALY)				
				35-44 anni	45-54 anni	55-64 anni	65-74 anni	75-84 anni
UOMINI								
160-189	<95	no	35-49	390.000	220.000	170.000	160.000	180.000
	≥ 95	sì	<35	100.000	110.000	110.000	88.000	95.000
DONNE								
160-189	<95	no	35-49	960.000	360.000	220.000	170.000	180.000
	≥ 95	sì	<35	220.000	170.000	150.000	88.000	94.000

In generale, l'ICER migliorava all'aumentare del numero dei fattori di rischio (considerando che alcuni, come la pressione diastolica e i livelli di c-HDL avevano un impatto maggiore rispetto ad altri) e dell'età, mentre era mediamente più elevato per le donne rispetto agli uomini. Alla soglia di costo-efficacia di \$ 50.000/QALY la prevenzione primaria con statine era costo-efficace per 62 dei 240 sottogruppi considerati; in particolare, non era costo-efficace per le donne sotto i 55 anni e per la maggior parte delle donne oltre i 55 anni ma con meno di tre fattori di rischio.

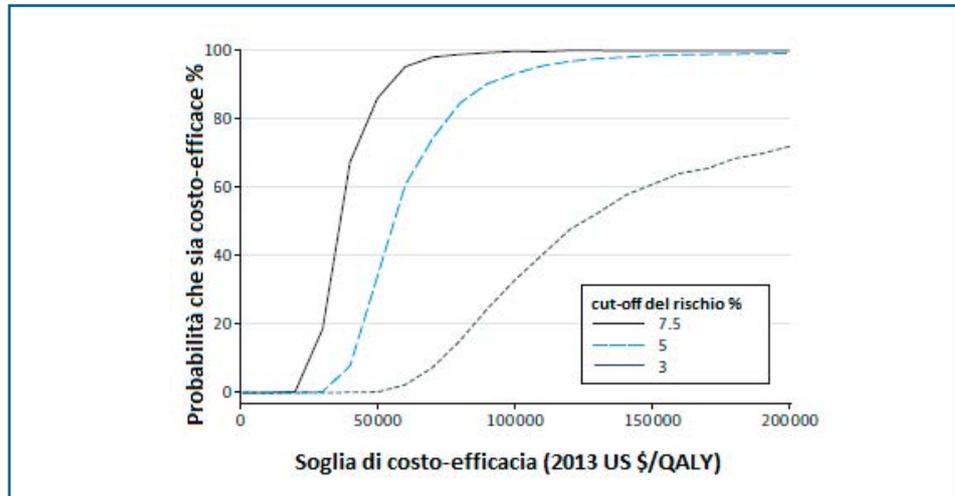
In un'analisi condotta da Pandya et al. [6] è stato valutato il rapporto di costo-efficacia di vari cut-off di rischio CV [7] a 10 anni che potrebbero essere utilizzati nella scelta dell'inizio del trattamento con statine, utilizzando un modello di microsimulazione, includendo l'orizzonte temporale di vita, la prospettiva della società statunitense e un tasso di sconto del 3% per i costi e risultati di salute. Nel modello, gli individui ipotetici appartenenti a una popolazione rappresentativa degli Stati Uniti di età compresa tra i 40 e i 75 anni hanno ricevuto il trattamento con statine e sono stati valutati gli eventi CV evitati e i costi incrementali per QALY guadagnato con 12 variazioni delle linee guida ACC/AHA. Nello scenario *base-case*, il cut off del rischio del 7,5% che porterebbe a trattare con le statine il 48% degli adulti, comportava un ICER di \$ 37.000/QALY rispetto a un cut-off del 10%, inferiore alle soglie di costo-efficacia comunemente utilizzate di \$ 50.000 a \$ 150.000 per QALY [8]. Cut-off più bassi, del 4% (61% degli adulti trattati) e del 3% (67% degli adulti trattati) comportavano rispettivamente ICER di \$ 81.000/QALY e di \$ 140.000/QALY, valori che possono essere considerati ottimali utilizzando soglie di costo-efficacia di \$ 100.000/QALY o \$ 150.000/QALY, rispettivamente [9, 10]. Il cut-off del 2% non era costo-efficace in quanto l'ICER era pari a \$ 830.000/QALY (**Tabella 4**).

Tabella 4 Analisi base-case: eventi CV, aspettativa di vita, QALY, costi, ICER.

ACC/AHA cut-off del rischio, %	Adulti idonei al trattamento	QALY	Costi, US\$	ICER (US\$/QALY)
$\geq 15,0$	39%	17,309	22.109	24.000/QALY
$\geq 10,0$	44%	17,320	22.455	30.000/QALY
$\geq 7,5$	48%	17,327	22.696	37.000/QALY
$\geq 5,0$	57%	17,333	23.039	57.000/QALY
$\geq 4,0$	61%	17,335	23.200	81.000/QALY
$\geq 3,0$	67%	17,336	23.406	140.000/QALY
$\geq 2,0$	75%	17,337	23.656	830.000/QALY

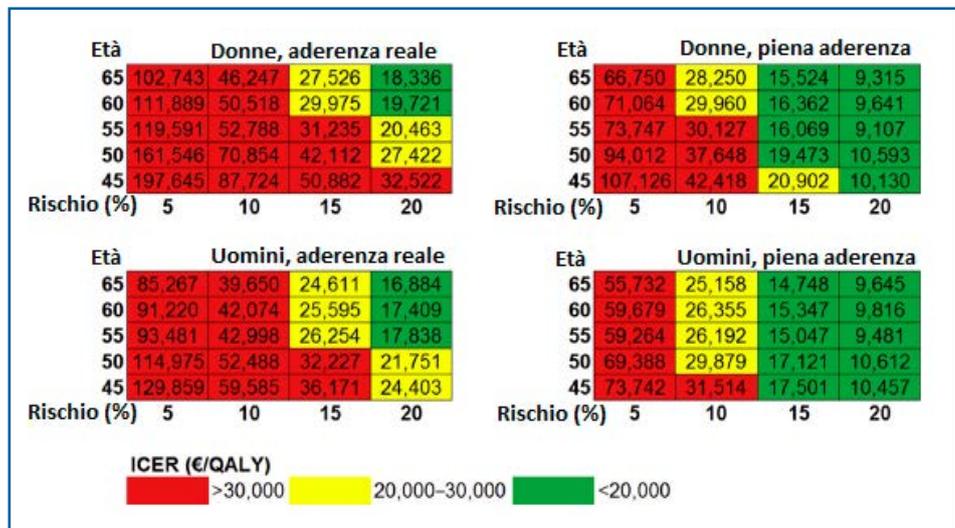
I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica mostravano che il cut-off del rischio usato nelle linee guida ACC/AHA era ottimale al 52% usando una soglia di costo-efficacia di \$ 50.000/QALY, mentre vi era una possibilità superiore al 99% che il cut-off ottimale fosse $\leq 7,5\%$ usando la soglia più comune di costo-efficacia di \$ 100.000/QALY (Figura 2).

Figura 2 Curva di accettabilità di costo-efficacia per diversi cut-off del rischio



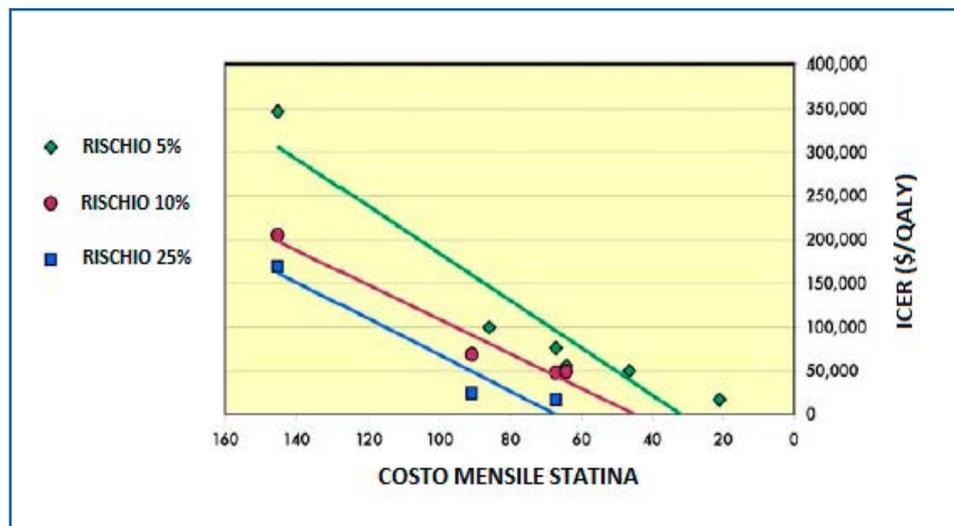
Un'analisi finlandese condotta da Aarnio et al. [11] ha invece valutato la costo-efficacia del trattamento con statine per la prevenzione primaria di CHD considerando l'aderenza alla terapia rilevata nel mondo reale. È stato applicato un modello di costo-efficacia con la prospettiva della società per stimare i costi a 10 anni e i QALY associati al trattamento con statine o al non trattamento, valutando separatamente ipotetiche coorti di uomini e donne finlandesi di diversa età (45, 50, 55, 60 e 65 anni) inizialmente senza CHD e con diversi livelli di rischio CHD a 10 anni. La costo-efficacia è stata valutata sia in condizioni di piena aderenza che in condizioni di aderenza reale, misurata come proporzione di giorni coperti dal farmaco (PDC; piena aderenza: PDC 100%, buona aderenza: PDC $\geq 80\%$, aderenza moderata: PDC 40-80%, aderenza scarsa: PDC $< 40\%$). Alla soglia di costo-efficacia di € 20.000 per QALY guadagnato, il trattamento con statine nello scenario di aderenza del mondo reale appariva costo-efficace tra i gruppi più anziani con un rischio CHD a 10 anni fino al 20% e non era costo-efficace nei gruppi più giovani, anche agli alti livelli di rischio testati in questo studio. Al contrario un trattamento con piena aderenza era costo-efficace per quasi tutti i gruppi di pazienti con un rischio CHD a 10 anni di almeno il 15% (Figura 3).

Figura 3 ICER per età e gruppi di rischio differenti a seconda del sesso e dell'aderenza



Al fine di comparare i risultati talvolta contrastanti degli studi di costo-efficacia, è stata condotta da Mitchell et al. una revisione sistematica su 4 studi che avevano riportato conclusioni contrastanti [12]. Una volta controllati i diversi livelli di rischio utilizzati, si è osservato come a guidare la costo-efficacia delle statine fosse il prezzo: meno costosa era la statina, più basso era l'ICER associato. Inoltre il trattamento di gruppi a basso rischio diveniva costo-efficace qualora le statine erano meno costose; usando la soglia di costo-efficacia di \$ 50.000/QALY, il trattamento di pazienti ad alto rischio a 10 anni era costo-efficace anche a prezzi più alti rispetto a quanto osservato per i pazienti a basso rischio. Inoltre diventava costo-efficace trattare pazienti con un rischio del 10% se il prezzo delle statine era sotto i \$ 843,27 per anno (circa \$ 70 al mese) e anche pazienti con un rischio del 5% al prezzo sotto i \$ 604,72 all'anno (\$ 50 euro al mese) (Figura 4).

Figura 4 Variazioni di ICER a seconda del costo mensile delle statine per pazienti a specifici livelli di rischio



Negli studi descritti è possibile notare come l'ICER migliori all'aumentare del rischio CV globale: il trattamento con statine non sembra dunque essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, nonostante il basso costo delle statine generiche, tenendo anche conto della possibile non aderenza. Inoltre, gli studi concordano nell'osservare un miglioramento di ICER all'aumentare dell'età e valori più elevati nelle donne rispetto agli uomini. L'analisi di Prosser [5] ha confermato come la prevenzione primaria potrebbe non essere costo-efficace nei giovani uomini e nelle donne con pochi fattori di rischio.

Nella review di Mitchell [12] è stata invece riscontrata una forte interazione tra il prezzo delle statine e l'ICER, portando quindi a considerare il prezzo del farmaco come il determinante principale della costo-efficacia delle statine all'interno di un determinato gruppo di rischio. Con l'introduzione delle statine generiche sul mercato e il diminuire dei prezzi l'ICER migliora, quindi potrebbe risultare appropriato trattare pazienti anche a rischio molto basso.

Le conclusioni sono differenti da quelle di Greving [4] che aveva riscontrato una ridotta costo-efficacia anche assumendo un basso costo delle statine: Greving aveva considerato un'elevata non aderenza nello studio e una disutilità dovuta all'assunzione giornaliera della compressa, stimando costi e benefici in un periodo di 10 anni rispetto all'orizzonte temporale più lungo considerato nella revisione americana, tutti fattori che riducevano la costo-efficacia nelle analisi di sensibilità.

Era stata infatti considerata un'aderenza dopo il terzo anno pari al 60%, mentre nella review americana solo uno studio aveva incluso l'aderenza nel modello, e gli altri tre avevano assunto una aderenza pari al 95-100%, risultando in una costo-efficacia più favorevole.

Appare quindi evidente, come sottolineato anche dall'analisi di Aarnio [11], che l'aderenza ha un forte impatto sulla costo-efficacia, sottolineando l'importanza di migliorare l'aderenza tra i pazienti per ottenere pieni benefici dalle statine.

Pazienti anziani

La correlazione colesterolemia-rischio CV è più evidente tra 40 e 70 anni ed il peso del colesterolo tende a diminuire con l'età più avanzate. Oltre i 75 anni, i pochi dati disponibili non confermano che la riduzione della colesterolemia produca gli stessi benefici che nella fascia di età 40-70 anni e, in prevenzione primaria, l'utilità di un trattamento con statine negli over 75 è dubbia.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che la dislipidemia è spesso sotto diagnosticata e sotto trattata nella popolazione anziana [13], probabilmente come risultato di una scarsità di dati che riguardano i benefici del trattamento nel ritardare la progressione della malattia aterosclerotica, le preoccupazioni per un maggiore rischio di eventi avversi o di interazioni tra farmaci e dubbi riguardanti la costo-efficacia della terapia ipolipemizzante; questo è stato descritto come un paradosso in quanto gli anziani sono a maggior rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare correlate alla dislipidemia, ma sono trattati in modo sub ottimale. Le linee guida ACC/AHA [7] hanno fornito limitate raccomandazioni negli adulti di 75 anni o più, così come le linee guida europee [14], dove le carte del rischio includono solo individui tra i 40 e i 65 anni, suggerendo che condizioni di comorbilità, sicurezza e priorità di cura devono essere tenute in considerazione dal medico curante nelle decisioni.

In un'analisi condotta da Odden et al. [15] sono stati valutati i benefici e la costo-efficacia della statine in soggetti americani tra i 75 e i 94 anni d'età senza storia di eventi CV in un orizzonte temporale di 10 anni, con la prospettiva del sistema sanitario. Utilizzando il *Cardiovascular Disease Policy Model* (CVDPM), un modello di Markov, è stata condotta una simulazione per paragonare gli effetti della prevenzione primaria utilizzando tre cut off di colesterolo LDL: 190 mg/dL, 160 mg/dL e 130 mg/dL. È stato stimato che nel 2014 19 milioni di adulti negli Stati Uniti avessero età compresa tra 75 e 94 anni; di questi, il 30% aveva una malattia cardiovascolare. Nei successivi 10 anni, ai tassi attuali di utilizzo di statine, questa popolazione svilupperebbe 2,5 milioni di infarti del miocardio e 3,1 milioni di decessi per malattia coronarica, comportando costi per malattie cardiovascolari pari a \$ 881.000.000.000. Se tutti gli adulti di età compresa tra 75 e 94 anni con una storia di malattia cardiovascolare che non stiano attualmente utilizzando una statina venissero trattati con una statina nei successivi 10 anni, i costi sociali della malattia cardiovascolare dovrebbero diminuire di circa \$ 14 miliardi. L'aggiunta di una statina negli anziani non attualmente trattati e con un livello di c-LDL ≥ 190 mg/dL comporterebbe un risparmio di costi, ma avrebbe un impatto minimo sulla prevenzione di decessi per infarti del miocardio e CHD nella popolazione generale perché questo gruppo a rischio comprende una piccola percentuale della popolazione. Anche diminuendo la soglia di trattamento del c-LDL a 160 mg/dL si avrebbe un risparmio di costi; comportando il trattamento di un maggior numero di soggetti, il numero di eventi prevenuti aumenterebbe di conseguenza. A una soglia di 130 mg/dL, più di 3 milioni di anziani attualmente non trattati riceverebbero statine per la prevenzione primaria, e questa strategia impedirebbe 56.000 decessi per infarti del miocardio e 36.000 per malattia coronarica permettendo di risparmiare 108.000 anni di vita aggiustati per la disabilità (DALY) ad un ICER di \$ 5000 per DALY rispetto alla soglia di 160 mg/dL. Il trattamento di tutti i soggetti in questa fascia d'età comporterebbe 8 milioni di utilizzatori aggiuntivi ed eviterebbe 105.000 infarti (4,3%) e 68.000 (2,3%) morti per malattia coronarica, ad un costo incrementale di \$ 25.200 per DALY (Tabella 5).

Tabella 5 Costo efficacia di strategie multiple per l'uso di statine negli adulti americani dal 2014 al 2023.

Strategia di trattamento	Costi totali, milioni di \$	Costi CV, milioni di \$	ICER, \$
Situazione attuale	4.351.900	880.900	–
Prevenzione secondaria ottimale rispetto alla situazione attuale	4.346.200	866.900	Cost-saving
PREVENZIONE PRIMARIA			
C-LDL ≥ 190 mg/dL	4.346.000	866.100	Cost-saving
C-LDL ≥ 160 mg/dL	4.345.900	862.400	Cost-saving
C-LDL ≥ 130 mg/dL	4.346.200	861.600	5.300
Tutti	4.348.500	856.900	25.200

Se le statine non avessero alcun impatto sulla limitazione funzionale o sul deterioramento cognitivo, tutte le strategie di prevenzione primaria sarebbero costo-efficaci. I risultati dell'analisi di sensibilità hanno mostrato infatti come un aumento del rischio

di limitazione funzionale o di decadimento cognitivo potrebbe contrastare i benefici cardiovascolari.

Un'altra analisi condotta a Singapore [16] ha utilizzato un modello di Markov per valutare i costi, calcolati in dollari di Singapore, SGD (1 SGD = 0,76225 dollari americani, USD, aggiornato a dicembre 2014), i QALY e gli ICER del trattamento con statine in adulti oltre i 65 anni senza storia di ictus o infarto miocardico, dalla prospettiva del sistema sanitario, con un orizzonte temporale che copriva tutto l'arco della vita e con costi ed esiti scontati del 3%. Nell'analisi *base-case* il trattamento con statine preveniva 4 casi di infarto miocardico e 8 ictus ogni mille sessantacinquenni sani nell'arco della vita ed era associato a costi aggiuntivi pari a SGD 11.314 e a un guadagno di QALY di 0,26 per persona, con un ICER pari a SGD 43.925 (USD 33.495) per QALY guadagnato rispetto al non trattamento. Il sesso femminile, come è possibile osservare dalla **Tabella 6**, era associato a ICER e costi più elevati a causa del rischio CV inferiore: mentre in un uomo di 65 anni il trattamento con statine comportava costi aggiuntivi di SGD 10.210 e un guadagno medio di QALY di 0,28 durante tutto l'arco della vita, portando ad un ICER di SGD 36.633 (USD 27.935) per QALY guadagnato, una donna della stessa età sosteneva costi pari a SGD 12.380 insieme a un guadagno di QALY in media più basso di 0,24, con un ICER di SGD 52.534 (USD 40.060) per QALY guadagnato. L'ICER variava anche a seconda dell'età, in particolare era più alto tra i più giovani, anche quando l'orizzonte temporale veniva fissato a 10 anni. Indipendentemente dall'età e dal sesso, gli ICER erano più elevati quando l'orizzonte temporale era ridotto a 10 anni; il trattamento con statine di uomini e donne era associato con un più alto ICER, pari a SGD 219.313 (USD 167.237) per i sessantacinquenni e di SGD 67.353 (USD 51.360) per i settantacinquenni, e considerando la soglia di costo-efficacia pari a SGD 65.000 il trattamento non può essere considerato costo-efficace.

Tabella 6 Risultati dell'analisi di costo-efficacia (orizzonte temporale: tutta la durata della vita) per sesso e età.

	Costi (SGD)			QALY			ICER (SGD/QALY)
	Senza statine	Con statine	Costi incrementali	Senza statine	Con statine	QALY guadagnati	
TOTALE							
65 anni	13.165	24.479	11.314	13,62	13,88	0,26	43.925
75 anni	11.636	19.017	7.381	9,26	9,50	0,24	30.521
85 anni	6.171	10.515	4.344	5,28	5,43	0,15	28.846
MASCHI							
65 anni	14.344	24.554	10.210	12,65	12,93	0,28	36.633
75 anni	12.095	18.696	6.601	8,50	8,76	0,25	26.054
85 anni	5.972	9.993	4.021	4,92	5,08	0,16	25.717
FEMMINE							
65 anni	11.899	24.279	12.380	14,45	14,68	0,24	52.534
75 anni	11.207	19.215	8.007	9,82	10,05	0,23	34.380
85 anni	6.284	10.775	4.490	5,45	5,60	0,15	30.031

L'analisi di sensibilità probabilistica ha dimostrato che la probabilità che il trattamento con statine fosse costo-efficace era del 72% alla soglia di *willingness to pay* di SGD 65.000 (USD 49.546) per QALY guadagnato.

I risultati dell'analisi di Singapore [16] sono coerenti con quelli americani [15], quindi le statine sono costo-efficaci per la prevenzione primaria in adulti oltre i 75 anni, comportando anche un risparmio in alcuni sottogruppi ad alto rischio. È necessario però considerare che un piccolo aumento degli effetti avversi potrebbe annullare i benefici CV e quindi occorrono ulteriori dati sui rischi e benefici per fornire informazioni utili per il processo decisionale.

Pazienti con diabete mellito

I pazienti con diabete di tipo 2 hanno un elevato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Il beneficio nell'utilizzo delle statine nei diabetici è stato dimostrato in numerosi studi clinici controllati e randomizzati, incluso lo studio CARDS [17]. Ba-

I pazienti affetti da diabete mellito presentano un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari, che rappresentano la più importante causa di morbilità e mortalità in questo gruppo della popolazione. Nel diabetico le anomalie lipidiche dovrebbero essere identificate e trattate come parte del trattamento antidiabetico complessivo, al fine di prevenire la malattia cardiovascolare.

sandosi sui dati di questo studio, la costo-efficacia di atorvastatina 10 mg nei pazienti con diabete di tipo 2 è stata dimostrata in molti Paesi, tra cui UK [18], Francia [19], Stati Uniti [20] e Belgio [21].

Nell'analisi condotta in Belgio da Annemans et al. [21] è stato utilizzato un modello di Markov per simulare il rischio di eventi CV e di morte in pazienti diabetici senza storia di malattie CV considerati nello studio belga OCAPI, *Belgian Optimize Cardiovascular Prevention in Diabetes* [22]: pazienti con età media di 64 anni, per il 51% donne, a cui era stato diagnosticato il diabete da una media di 12 anni, per il 13% fumatori, con pressione sistolica media di 137,5 mmHg, colesterolo totale di 190 mg/dL e c-HDL pari a 50 mg/dL. La prospettiva adottata per il calcolo dei costi, valutati all'anno 2009 con uno sconto del 3%, è stata quella dei pagatori della sanità pubblica, mentre l'aderenza al trattamento con atorvastatina è stata fissata al 94%, con un calo annuo del 6% fino al quarto anno, quando l'aderenza rimaneva costante intorno al 78%. Per coerenza con le linee guida belga per le valutazioni farmaco-economiche, è stato considerato un orizzonte temporale di 25 anni, che sulla base dell'età media di 64 anni dei soggetti considerati, è vicino all'intera prospettiva di vita, presentando anche i risultati a 5 anni, periodo abbastanza simile alla durata dello studio CARDS [17] di 3,9 anni. In un orizzonte temporale di 5 anni il trattamento con atorvastatina 10 mg produceva 0,4 QALY e portava a una riduzione del 35% degli eventi CHD. Entro lo stesso periodo, è stata riscontrata una riduzione del 36% di ictus. Per questo miglioramento, i costi sanitari totali diretti erano più alti di € 389 nel gruppo trattato con atorvastatina rispetto a quello non trattato, mentre in un orizzonte temporale di 25 anni, vi era un risparmio di € 195. Inoltre, il trattamento con atorvastatina era associato con un beneficio di 0,10 *Disease Free Life Year* (DFLY) ed era costo-efficace con un aumento dei costi di € 3833 per DFLY guadagnato e di € 16.681 per QALY guadagnato, mentre a 25 anni il trattamento con atorvastatina risultava essere *cost-saving* (Tabella 7).

Tabella 7 Risultati dell'analisi base-case in pazienti con diabete di tipo 2.

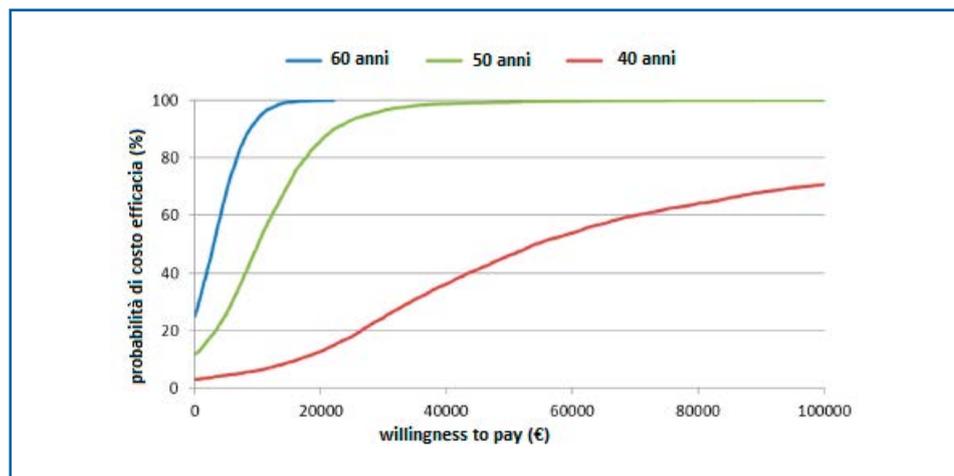
	Risultati a 5 anni	Risultati a 25 anni
EFFICACIA ATORVASTATINA VS NON TRATTAMENTO		
Evento/paziente incrementale	-0,04 (0,08 vs 0,12)	-0,06 (0,33 vs 0,39)
DFLY/paziente incrementale	+0,10 (4,49 vs 4,39)	+1,44 (11,83 vs 10,39)
LY/paziente incrementale	+0,02 (4,63 vs 4,61)	+0,45 (14,58 vs 14,13)
QALY/paziente incrementale	+0,02 (3,51 vs 3,49)	+0,40 (10,71 vs 10,30)
COSTI		
Costo/paziente incrementale	+€ 389(€ 1598 vs € 1209)	-€ 195(€ 9164 vs € 9359)
ICER		
Costo/evento incrementale	€ 8.935	Cost-saving
Costo/DFLY incrementale	€ 3.833	Cost-saving
Costo/LY incrementale	€ 16.981	Cost-saving
Costo/QALY incrementale	€ 16.681	Cost-saving

I risultati dell'analisi PSA sono stati riassunti in una curva di accettabilità che mostrava come alla soglia di € 30.000/QALY atorvastatina 10 mg aveva una probabilità del 98% di essere costo-efficace in un orizzonte temporale di 25 anni.

Anche le altre analisi farmaco-economiche basate sullo studio CARDS hanno dimostrato una costo-efficacia vantaggiosa nell'uso di atorvastatina 10 mg in pazienti con diabete di tipo 2, ma sono da considerarsi limitate in quanto hanno fatto uso di dati provenienti dallo stesso trial clinico che includeva un ristretto campione di pazienti con alti livelli di aderenza, senza porre l'attenzione al livello di rischio a cui il trattamento diviene costo-efficace. L'obiettivo di uno studio condotto nei Paesi Bassi da de Vries et al. [23] è stato quindi quello di determinare se il trattamento con statine per la prevenzione primaria nel diabete di tipo 2 di nuova diagnosi, spesso in pazienti di giovane età e quindi a basso rischio CV, sia costo-efficace, considerando la scarsa aderenza, il rischio basale e l'età, utilizzando un modello di Markov con un orizzonte temporale di 10 anni. Il rischio CV basale a 10 anni è stato stimato in una popolazione

di pazienti olandesi, identificati nel *Groningen Initiative to Analyse Type 2 Diabetes* (GIANNT), utilizzando il calcolatore di rischio del *Prospective Diabetes Study* del Regno Unito, in particolare in 4683 pazienti, con un'età media di 61 anni, per il 51% donne con livelli medi di emoglobina glicata pari a 6,7%, pressione sistolica di 140 mmHg e rapporto lipidico pari a 5 (colesterolo totale/c-HDL); il 18% dei pazienti erano fumatori e l'1,6% aveva fibrillazione atriale. L'aderenza alle statine è stata ricavata da dati del mondo reale dal database farmaceutico IADB.nl e misurata come giorni coperti dal farmaco o PDC (81% durante il primo anno di utilizzo delle statine, 77% nel secondo anno e 75% nel terzo anno). Per un paziente di 60 anni (*base-case*) il trattamento con statine era altamente costo-efficace, pari a € 2.245 per QALY e il rapporto favorevole era robusto nelle analisi di sensibilità. Differenze di età e di rischio CV a 10 anni comportavano notevoli differenze di costo-efficacia da circa € 100.000 per QALY a una situazione di risparmio: trattare tutti i pazienti con diabete di tipo 2 per la prevenzione primaria di eventi CV e cerebrovascolari più giovani dei 45 anni non era conveniente, con il costo di € 57.243 per QALY; trattare tutti i pazienti tra i 45 e i 55 anni alla diagnosi di diabete era costo-efficace, con un costo di € 8.295 per QALY, tranne quando il rischio di eventi CHD a 10 anni era inferiore al 6%; trattare tutti i pazienti tra i 55 e i 65 anni comportava costi aggiuntivi di € 2480 per QALY ed era quindi costo-efficace. L'analisi PSA ha invece mostrato come la probabilità che il trattamento con statine fosse costo-efficace in pazienti con una media di 60 anni era pari al 100% utilizzando una soglia di € 20.000 per QALY. Considerando i pazienti con una media di 40 anni, l'analisi mostrava che con la soglia di € 20.000 per QALY, la probabilità che il trattamento fosse costo-efficace è inferiore al 15% (**Figura 5**).

Figura 5 Curva di accettabilità dall'analisi di sensibilità probabilistica



In conclusione, il trattamento con statine per la prevenzione primaria CV nei pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 2 intorno ai 60 anni è costo-efficace, come indicato anche nelle altre analisi farmaco-economiche, nonostante la scarsa aderenza osservata nella pratica attuale, ma la probabilità che il trattamento sia costo-efficace nei soggetti di 40 anni è inferiore al 15%; l'efficacia del trattamento potrebbe quindi essere aumentata limitandosi a pazienti con un rischio CV relativamente più elevato e di età maggiore.

Conclusioni

Mentre è chiaramente accettato il ruolo delle statine nella prevenzione secondaria degli eventi CV e la loro costo-efficacia, diversi e in continua evoluzione sono i pareri riguardo l'indicazione all'uso di questi farmaci nella prevenzione primaria. La prevenzione primaria di CHD è probabilmente più costosa perché il rischio globale cardiovascolare di un individuo è di solito inferiore rispetto a quello di individui trattati in prevenzione secondaria. I risultati di queste analisi mostrano che gli ICER migliorano all'aumentare del rischio CV globale (per esempio in pazienti diabetici) e il trattamento con statine non sembra essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popola-

I risultati delle analisi mostrano che gli ICER migliorano all'aumentare del rischio CV globale (per esempio in pazienti diabetici o con patologia renale cronica) e il trattamento con statine non sembra essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, nonostante il basso costo delle statine generiche.

zioni a basso rischio, nonostante il minor costo delle statine generiche. Le analisi concordano inoltre nell'osservare valori più elevati nelle donne rispetto agli uomini. Se le statine non avessero alcun impatto sulla limitazione funzionale o sul deterioramento cognitivo, tutte le strategie di prevenzione primaria sarebbero costo-efficaci anche in adulti oltre i 75 anni, comportando anche un risparmio in alcuni sottogruppi ad alto rischio; è necessario però considerare che un piccolo aumento degli effetti avversi potrebbe annullare i benefici CV e occorrono quindi ulteriori dati sui rischi e benefici per gli anziani per fornire informazioni utili per il processo decisionale.

Tutte le analisi sono sensibili al costo delle statine, portando quindi a considerare il prezzo del farmaco come il determinante principale della costo-efficacia delle statine: i risultati delle analisi devono quindi essere rivisti alla luce di ogni significativo cambiamento di prezzo delle statine. Se le soglie per il trattamento raccomandate nelle diverse linee guida rimanessero invariate, qualsiasi riduzione nel prezzo delle statine comporterebbe una riduzione dei costi per i sistemi sanitari di ogni Paese, e migliorando la costo-efficacia alcuni gruppi di età diverrebbero idonei al trattamento con statine. Va ricordato però che le analisi non prendono in considerazione i costi per l'identificazione e lo screening della popolazione interessata; in prevenzione primaria, con l'aumentare della popolazione idonea al trattamento, il numero di pazienti richiedente un monitoraggio regolare è in continua espansione, portando richieste supplementari per gli ambulatori, con conseguenti costi aggiuntivi.

La costo-efficacia del trattamento con statine per soggetti a basso rischio solleva quindi le maggiori incertezze, tra cui la probabile assunzione di farmaci per tutta la vita da parte di pazienti asintomatici che potrebbe portare problemi di aderenza e continuità, in particolare dei pazienti più giovani. Uno dei principali limiti delle analisi è l'esigenza di estrapolare i risultati ben oltre il periodo di durata dei trial clinici; questo periodo sarà più lungo per i pazienti più giovani e quindi i risultati per le fasce di età più basse sono soggetti a maggiore incertezza. Inoltre, le analisi in prevenzione primaria estrapolano i risultati di efficacia da popolazioni ad alto rischio a popolazioni a rischio molto più basso e devono essere trattati con cautela.

Un'altra limitazione è la questione della possibilità di generalizzare i risultati degli studi controllati randomizzati alla pratica clinica, in quanto l'efficacia delle statine potrebbe essere inferiore a causa della minor aderenza alla terapia e delle discontinuità; è stato infatti osservato che l'aderenza ha un forte impatto sulla costo-efficacia soprattutto considerando popolazioni a basso rischio che non presentano sintomi di CHD che dovrebbero assumere la terapia per tutto l'arco della loro vita e sottolineando l'importanza di migliorarla tra i pazienti per ottenere pieni benefici dalle statine.

Sono però analisi fondamentali per l'industria farmaceutica che incorpora la ricerca farmacoeconomica nel processo di sviluppo dei farmaci dall'esordio, al fine di prevenire lo spreco di risorse e reindirizzarle verso aree socialmente più desiderabili e commercialmente più vitali, nella fase di determinazione del prezzo, fino alla fase in cui si intraprende la sorveglianza post-marketing e dove l'attenzione si sposta sulla prescrizione e l'utilizzazione razionali, con l'obiettivo complessivo di assicurare l'uso il più possibile efficace di risorse limitate. Inoltre criteri di economia sanitaria vengono tenuti presente quando l'Autorità pubblica stabilisce gli interventi in tema di concedibilità di interventi terapeutici, diagnostici e riabilitativi, il budget di spesa da distribuire in ambito territoriale e gli stanziamenti per la ricerca in campo sanitario.

Bibliografia

- [1] Drummond MF and Drummond MFMteeohcp, *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. Oxford medical publications. 2005, Oxford; New York: Oxford University Press. xv, 379 p.
- [2] Marseille E, Larson B, Kazi DS, et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bulletin of the World Health Organization* 2015; 93: 118-124.
- [2] McCabe C, Claxton K and Culyer AJ, The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *PharmacoEconomics* 2008; 26: 733-744.
- [4] Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, et al. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *Bmj* 2011; 342: d1672.
- [5] Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al., Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Annals of internal medicine* 2000; 132: 769-779.
- [6] Pandya A, Sy S, Cho S, et al., Cost-effectiveness of 10-Year Risk Thresholds for Initiation of Statin Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Jama* 2015; 314: 142-150.

- [7] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl. 2): S1-45.
- [8] Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 796-797.
- [9] Hunink MGM, *Decision making in health and medicine: integrating evidence and values*. 2001, Cambridge ; New York, NY: Cambridge University Press. xvi, 388 p.
- [10] Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al., Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *Jama* 1996; 276: 1253-1258.
- [11] Aarnio E, Korhonen MJ, Huupponen R, et al. Cost-effectiveness of statin treatment for primary prevention in conditions of real-world adherence—estimates from the Finnish prescription register. *Atherosclerosis* 2015; 239: 240-247.
- [12] Mitchell AP and Simpson RJ, Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC research notes* 2012; 5: 373.
- [13] Low incidence of assessment and modification of risk factors in acute care patients at high risk for cardiovascular events, particularly among females and the elderly. The Clinical Quality Improvement Network (CQIN) Investigators. *The American journal of cardiology* 1995; 76: 570-573.
- [14] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011. 217(1): 3-46.
- [15] Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al., Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Annals of internal medicine* 2015; 162: 533-541.
- [16] Lin L, Teng M, Zhao YJ, et al., Long-term Cost-effectiveness of Statin Treatment for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015; 29: 187-197.
- [17] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- [18] Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, et al. Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2007; 50: 733-740.
- [19] Lafuma A, Colin X and Solesse A, Cost-effectiveness of atorvastatin in the prevention of cardiovascular events in diabetic patients: a French adaptation of CARDS. *Archives of cardiovascular diseases* 2008; 101 327-332.
- [20] Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, et al., An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 329-339.
- [21] Annemans L, Marbaix S, Webb K, et al., Cost effectiveness of atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pharmacoeconomic analysis of the collaborative atorvastatin diabetes study in the belgian population. *Clinical drug investigation* 2010; 30: 133-142.
- [22] Scheen AJ and Paquot N, [Multirisk approach of the type 2 diabetic patient: controversies surrounding target values after the ACCORD trial]. *Revue medicale suisse* 2010; 6: 1582-1587.
- [23] de Vries FM, Denig P, Visser ST, et al., Cost-effectiveness of statins for primary prevention in patients newly diagnosed with type 2 diabetes in the Netherlands. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2014; 17: 223-230.