

ROSUVASTATINA

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ROSUVASTATINA ATC C10AA07
(CRESTOR®, SIMESTAT®, PROVISACOR®)**

Presentata da

Componente Commissione per il Prontuario Terapeutico Regionale

In data gennaio 2007

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“La rosuvastatina rispetto alle altre statine presenti nel PTR ha mostrato una maggiore efficacia nel ridurre i livelli ematici di LDL. A causa della mancanza di studi con end point hard il farmaco potrebbe essere introdotto in prevenzione primaria e secondaria solo nei pz non-responders con dosi terapeutiche di pravastatina e simvastatina. A questo proposito, si deve tenere conto del fatto che al momento anche l'atorvastatina (farmaco già inserito in PTR) pur avendo una esauriente documentazione scientifica di efficacia nel trattamento della malattia coronaria su end point combinati o surrogati, non ha tuttavia studi che dimostrino una diminuzione della mortalità come end point hard. ”

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON ROSUVASTATINA

Le cardiovasculopatie rimangono la più frequente causa di morte e disabilità nei paesi occidentali industrializzati. Malgrado la riduzione dell'incidenza e prevalenza delle coronaropatie negli ultimi 30 anni in tutti i paesi industrializzati dell'occidente, la patologia cardiovascolare rimane la causa principale di mortalità e di invalidità. Il progressivo invecchiamento della popolazione, il costante aumento del diabete e di alcuni fattori di rischio quali l'obesità e l'ipertensione aumentano ulteriormente l'incidenza, la prevalenza e il carico assistenziale ed economico legato alla patologia cardiovascolare, non solo nei paesi industrializzati ma anche nei paesi in via di sviluppo.

Il Rischio CardioVascolare Globale Assoluto (RCVGA) consente una valutazione della probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari in una data popolazione. Tra i molti fattori di rischio della malattia cardiovascolare si annovera come uno dei principali l'ipercolesterolemia.

L'introduzione delle statine ha rivoluzionato la terapia delle dislipidemie ed ha contribuito significativamente a ridurre mortalità e morbilità tanto in prevenzione primaria, quanto in prevenzione secondaria.

ROSUVASTATINA



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il NCEP Adult Treatment Panel (ATP) III¹ e le linee guida della Second Joint Task Force of European Societies enfatizzano come elemento cruciale, per ridurre il rischio cardiovascolare, sia il raggiungimento dei livelli target dei parametri lipidici, con particolare riferimento al colesterolo LDL. La strategia terapeutica prevede, oltre al controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica) l'uso di farmaci ipolipidemizzanti in maniera continuativa e non occasionale.

Il target lipidico (colesterolo LDL) individuato dalle più recenti linee guida e loro aggiornamenti (Grundy 2004, ATP III, ESC 2003, AHA/ACC 2006) propone livelli decisamente inferiori rispetto al passato.

Nei soggetti a rischio elevato o molto elevato di malattie cardiovascolari (affetti da coronaropatia o altra manifestazione clinica di aterosclerosi, diabetici, iperlipemici familiari, soggetti con rischio cardiovascolare globale > 20% in base alle carte di rischio) viene proposto come obiettivo il raggiungimento di colesterolemia LDL < 100 mg/dl. La letteratura internazionale più recente suggerisce come goal terapeutico livelli di LDL-C inferiore a 70 mg/dl nel caso il paziente presenti livelli lipidici prossimi a tale valore (tra 70 e 100 mg/dl) e sia presente un rischio estremamente elevato.²

Evidenze in prevenzione secondaria

Secondo quanto riportato dalle linee-guida del NCEP-ATPIII lovastatina (20-80 mg), pravastatina (20-40 mg), simvastatina (20-80 mg), fluvastatina (20-80 mg) e atorvastatina (10-80 mg) si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi coronarici maggiori, le morti coronariche, la necessità di rivascolarizzazioni, l'ictus, la mortalità totale.

Le evidenze in prevenzione secondaria per la **simvastatina** derivano prevalentemente dagli studi **4S³** e **HPS⁴**.

Lo studio 4S ha dimostrato l'efficacia della simvastatina 20 mg/die vs placebo per 5,4 anni, nella riduzione della mortalità per tutte le cause (ARR=3.8%) in 4444 pazienti con pregresso evento coronarico (IM, angina pectoris).

Lo studio **HPS** ha valutato l'efficacia della simvastatina 40 mg/die per 5 anni vs placebo, in 20.536 in prevenzione secondaria (pregressa malattia cardiovascolare) e in pazienti ad alto rischio di un evento coronarico, (fra cui pazienti diabetici, pazienti in trattamento antipertensivo) dimostrando una riduzione della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause del 1.8% a favore della simvastatina.⁵⁻⁶

L'efficacia della **pravastatina** in prevenzione secondaria è stata valutata i due grandi studi: **CARE⁷** e **LIPID⁸**.

Lo studio CARE (su 4159 pazienti con pregresso infarto miocardico) ha dimostrato l'efficacia della pravastatina 40 mg/die per 5 anni vs placebo nella riduzione dell'incidenza combinata della mortalità coronarica e Infarto miocardico non fatale (ARR=3%).⁵⁻⁶

ROSUVASTATINA

Lo studio LIPID, svolto su circa 9.000 pazienti con pregresso infarto miocardico o ricovero per angina instabile, ha confermato l'efficacia della pravastatina 40 mg/die, per 6,1 anni, vs placebo dimostrando la riduzione della mortalità coronarica (ARR=3,6%).⁵⁻⁶

Un altro studio, **PROSPER**⁹, in 5804 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, di età superiore ai 70 anni (età media 75 anni), con il 50% di soggetti senza precedenti eventi cardio-cerebrovascolari, ha valutato l'efficacia della pravastatina (40 mg/die vs placebo per 3,2 anni) sull'endpoint composito di mortalità coronarica, infarto miocardico e ictus fatale e non fatale.

Nell'intera popolazione studiata la pravastatina ha ridotto l'incidenza degli esiti combinati del 2,1% (ARR) rispetto al placebo. L'analisi sui soli pazienti senza pregressi eventi CV non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra pravastatina e placebo nella riduzione di un primo evento cardiovascolare.

Nel gruppo in prevenzione secondaria è stata invece dimostrata l'efficacia della pravastatina con una frequenza di eventi cardiovascolari del 17,4% rispetto al 21,7% del placebo.

Evidenze in prevenzione primaria

Prove di efficacia su endpoint clinicamente rilevanti (eventi coronarici maggiori, infarto miocardico, angina instabile etc.), sono disponibili per la pravastatina (WOSCOPS),¹⁰ la lovastatina (AFCAPS/texCAPS)¹¹ e per l'atorvastatina (ASCOT-LLA).¹²

La **lovastatina** alla dose di 20-40 mg/die è stata studiata nel trial AFCAPS/TexCAPS su 6.605 pazienti ipercolesterolemici con un elevato rischio di sviluppare un evento coronarico (RCVG stimato a posteriori >20%), lo studio della durata di 5,2 anni ha dimostrato l'efficacia della lovastatina vs placebo nel ridurre il tasso di primo infarto miocardico fatale o non fatale, morte cardiaca improvvisa, angina instabile (ARR=2%).

Lo studio WOSCOPS, condotto in 6595 soggetti ipercolesterolemici senza pregresso evento cardiovascolare, ha dimostrato l'efficacia della **pravastatina** 40 mg/die, per 4,9 anni, nel ridurre la mortalità per tutte le cause (RRR=22%).⁵

Lo studio ASCOT-LLA ha valutato l'effetto dell'**atorvastatina** nella riduzione degli eventi cardiovascolari in una popolazione ad alto rischio (RCVG stimato a posteriori >30,6%): soggetti con ipercolesterolemia (colesterolo ≤ 250 mg/dl colesterolo medio 213mg/ml), ipertesi in trattamento antipertensivo, senza pregressi eventi cardiovascolari. Il trattamento con atorvastatina 10 mg/die per 3,3 anni si è dimostrato più efficace del placebo nel ridurre l'infarto miocardico non fatale e la mortalità coronarica (ARR= 1,1%), l'ictus fatale e non fatale (ARR= 0,7%) e tutti gli eventi cardiovascolari comprese le procedure di rivascolarizzazione (ARR=2%). L'atorvastatina non è risultata più efficace del placebo nel ridurre **mortalità cardiovascolare e totale**.

Lo studio **CARDS**¹³ ha valutato, in pazienti diabetici senza malattia cardiovascolare clinicamente evidente, ma ad rischio elevato (RCVG stimato a posteriori >24,6%) , l'efficacia dell'atorvastatina (10 mg/die) dimostrando la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari del 3.2% in 3,9 anni senza ridurre la mortalità complessiva.^{6;13}

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSUVASTATINA

Evidenze con statine ad alte dosi

Esistono studi clinici che hanno valutato l'efficacia di atorvastatina e simvastatina ad alte dosi (80 mg/die) nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica e sulla base di endpoint clinicamente rilevanti: riduzione di eventi cardiovascolari, esiti combinati di mortalità ed eventi cardiovascolari (PROVE¹⁴, IDEAL¹⁵, TNT¹⁶, A to Z¹⁷).

Lo studio **PROVE**¹⁴ valuta, in 4162 pazienti con sindrome coronarica acuta, l'efficacia dell'atorvastatina ad alte dosi (80 mg/die) su endpoint clinicamente rilevanti (endpoint combinati che comprendono la mortalità, l'infarto miocardio, l'angina instabile che richiede ospedalizzazione, la rivascolarizzazione coronarica, ictus) mostrando una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari:

-l'infarto miocardio + rivascolarizzazione + morte coronarica (ARR=2.6%)

-l'angina instabile con ospedalizzazione (ARR= 1.3%)

-la rivascolarizzazione (ARR= 2,5%).

Lo studio IDEAL¹⁵ valuta, in 8888 pazienti con malattia coronarica stabile (pazienti con pregresso infarto miocardio), l'efficacia della atorvastatina 80 mg rispetto alla simvastatina 20 mg per 4.2 anni. L' atorvastatina 80 mg/die mostra rispetto alla simvastatina 20 mg/die una riduzione statisticamente significativa dell'infarto miocardico non fatale (ARR=1,2%), degli eventi coronarici (ARR= 3,6%) (rivascolarizzazione coronarica e ospedalizzazione per angina instabile) e degli eventi cardiovascolari maggiori compreso l'ictus (ARR= 4,3).

Lo studio TNT¹⁶ valuta , in una popolazione di circa 10.000 pazienti con malattia coronarica stabile, l'efficacia dell'atorvastatina ad alte dosi (80 mg/die) rispetto alla atorvastatina 10 mg/die per quasi 5 anni. I risultati dello studio mostrano una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (ARR=2,2%) e degli eventi coronarici maggiori (ARR=1,6%) a favore dell'atorvastatina ad alte dosi. Non vi è però una riduzione della mortalità coronarica.

La fase Z dello studio A to Z¹⁷ che valuta, in 4497 pazienti con sindrome coronarica acuta, l'efficacia della simvastatina a basse dosi (placebo per i primi 4 mesi, seguito da 20 mg/die) rispetto alla simvastatina ad alte dosi (40 mg/die seguiti da 80 mg/die), mostra che non è raggiunta la significatività statistica per l'endpoint principale: combinato fra mortalità cardiovascolare, infarto miocardio, riammissione per sindrome coronarica acuta e ictus. Si rileva, però, una riduzione della mortalità cardiovascolare (ARR= 1,3%; NNT=77; marginalmente significativa) e una riduzione nella comparsa di insufficienza cardiaca congestizia (ARR= 1,3%; NNT=77).

Nello studio sono stati osservati casi di miopatia associati in modo statisticamente significativo al gruppo di trattamento con alte dosi di simvastatina.

ROSUVASTATINA

Una meta-analisi¹⁸ che ha incluso i dati degli studi PROVE IT-TIMI, TNT, IDEAL, A to Z ha confrontato l'efficacia delle statine ad alte dosi (simvastatina e atorvastatina) verso dosi standard (simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg) in pazienti con sindrome coronarica acuta o con malattia coronarica stabile.

I dati della metanalisi dimostrano complessivamente una riduzione significativa della mortalità coronarica o dell'infarto miocardio (ARR=1,4%), della mortalità coronarica o qualunque evento cardiovascolare (ARR= 3.5%). Non ci sono differenze significative fra i due gruppi nella mortalità cardiovascolare o totale.

Una più recente meta-analisi¹⁹ (6 RCT inclusi) che ha confrontato statine ad alte dosi (**atorvastatina 80 mg e simvastatina 80 mg**) vs dosi standard (simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, lovastatina 5 mg) ha evidenziato che le statine ad alto dosaggio:

- riducono la mortalità per tutte le cause nei pazienti con **sindrome coronarica acuta**, ma non nella malattia coronarica stabile;
- riducono l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca sia nei pazienti con **sindrome coronarica acuta** sia in quelli con malattia coronarica stabile.



INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

-Ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata.

-Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

La revisione recente della nota AIFA 13 non prevede più la compilazione del piano terapeutico da parte dello specialista per la somministrazione di alti dosaggi.

L'AIFA ha previsto il monitoraggio intensivo del farmaco .



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Studi su endpoint surrogati

Azione sulla placca

Recentemente lo studio ASTEROID²⁰, uno studio in aperto, a braccio singolo, ha valutato l'effetto di alte dosi (40 mg) di rosuvastatina, in pz con diagnosi di patologia coronarica da aterosclerosi, sulle dimensioni della placca

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSUVASTATINA

aterosclerotica dopo 104 settimane di trattamento. I dati raccolti sui 349 pazienti trattati con rosuvastatina e valutati con la tecnica IVUS (Intra Vascular Ultra Sound), confermano che:

- la rosuvastatina riduce del 0.79% la PAV (Percentage Atheroma Volume); riduce inoltre del 9.1% il volume totale della placca nella porzione di vaso più ostruito ($p<0.001$) rispetto ai valori basali.
- la diminuzione della placca aterosclerotica si associa a una riduzione del 53,2% dei livelli del colesterolo LDL-C e a un aumento del 14.7% delle concentrazioni del colesterolo HDL-C rispetto ai valori basali ($p<0.001$)

Quindi il trattamento continuativo con alte dosi di rosuvastatina ha portato in due anni ad una riduzione percentuale del volume dell'ateroma che si sviluppa nella parete arteriosa più ostruita.

Gli stessi autori precisano che saranno necessari ulteriori studi per valutare se l'effetto del farmaco possa determinare modifiche sugli outcome clinici.

Studi su endpoint clinicamente rilevanti

Al momento attuale non sono disponibili studi sull'efficacia della rosuvastatina su endpoint clinicamente rilevanti in prevenzione secondaria, primaria o utilizzando le alte dosi.

VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Studi su endpoint surrogati

E' stata condotta un'analisi²¹ cumulativa di 5 RCT in doppio cieco che valutavano l'effetto della somministrazione giornaliera per 12 settimane di rosuvastatina 5-10 mg rispetto all'atorvastatina 10 mg o rispetto alla simvastatina 20 mg e alla pravastatina 20 mg, sui parametri lipidici in pazienti ipercolesterolemici.

Il confronto tra rosuvastatina 5 mg e 10 mg e atorvastatina 10 mg (3 RCT) ha evidenziato una riduzione significativa dei livelli di LDL-C maggiore nei 2 gruppi con rosuvastatina (con una riduzione di LDL-C rispettivamente di -41.9% e -46.7%) rispetto al gruppo con atorvastatina (riduzione LDL-C -36,4%).

Il confronto tra rosuvastatina 5 mg e 10 mg e pravastatina 20 mg o simvastatina 20 mg (2 RCT) ha evidenziato una riduzione significativa dei livelli di LDL-C maggiore nei 2 gruppi con rosuvastatina (riduzione di LDL-C rispettivamente di -40,6% e -48,1%); rispetto ai gruppi con simvastatina e pravastatina (riduzione di LDL-C rispettivamente di -35,7% e -27,1%).

Le differenze osservate negli studi di confronto (da un pool di dati derivanti da 164 RCT verso placebo)²² indicano che la rosuvastatina è efficace, al pari dell'atorvastatina, già nel dosaggio iniziale di 5 mg, e con l'incremento del dosaggio (10mg) si ha una maggiore potenza del farmaco in esame rispetto agli altri congeneri (vedi tabella sottostante). Tuttavia la potenza ipocolesterolemizzante cresce in maniera relativamente modesta

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSUVASTATINA

per incrementi sostanziali della posologia (una regola empirica indica un effetto ipocolesterolemizzante addizionale di circa il 5-6% per ogni raddoppio della posologia).

Riduzione percentuale del colesterolo LDL con le diverse statine (dati riassuntivi di 164 trial clinici randomizzati)²²

STATINA	Posologia giornaliera (mg)				
	5	10	20	40	80
Atorvastatina	31%	37%	43%	49%	55%*
Fluvastatina	10%	15%	21%	27%	33%
Lovastatina	-----	21%	29%	37%	45%
Pravastatina	15%	20%	24%	29%	33%
Rosuvastatina	30%	43%	48%	53%	58%*
Simvastatina	23%	27%	32%	37%	42%

*dosaggio attualmente non disponibile in Italia

(da Law MR, BMJ 2003; 326:1423)

Studi di confronto su endpoint clinicamente rilevanti

Non sono disponibili, al momento attuale, studi di confronto su endpoint clinicamente rilevanti.

Profilo di sicurezza

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli effetti indesiderati attribuiti alla rosuvastatina, dai dossier regolativi FDA, riguardano mialgia, astenia, stitichezza, dolori addominali e nausea e sono comparabili a quelli delle altre statine. Lo 0,4% dei pazienti ha presentato aumenti, dose-dipendenti, delle transaminasi sino a raggiungere in due occasioni valori 3 volte superiori alla norma, senza segnalazioni di insufficienza epatica correlabile all'uso del farmaco.²⁴

Effetti muscolo-scheletrici. Aumenti della creatinfosfochinasi (CK) sino a 10 volte i valori massimi normali sono stati osservati nello 0,2-0,4% dei pazienti trattati con rosuvastatina con dosi sino a 40 mg al giorno; nello 0,1% dei pazienti, tali aumenti si sono associati ad una miopatia conclamata; la frequenza di miopatia è analoga a quella riportata con le altre statine. Con la dose da 80 mg (successivamente abbandonata dalla ditta produttrice) si sono verificati 7 casi di rabdomiolisi (senza elevazione della CK); un altro caso di rabdomiolisi è stato notificato alla FDA con l'impiego della dose di 10 mg nello studio in corso GISSI-HF. Sulla base dei dati disponibili è difficile stabilire se il rischio di rabdomiolisi sia quantitativamente diverso da quello osservato con le altre statine.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSUVASTATINA

Una nota informativa diffusa dalle ditte produttrici su richiesta del ministero della salute afferma che:

“Tutti i pazienti devono iniziare il trattamento con rosuvastatina alla dose iniziale di 10 mg una volta al giorno.

Un aumento del dosaggio, se necessario, dovrà seguire attentamente le modalità prescrittive.

Per i pazienti in trattamento con la dose di 40 mg, occorrerà rivedere il trattamento in occasione delle visite periodiche ed eventualmente prendere in considerazione il passaggio ad un dosaggio inferiore”.

Tali affermazioni sono motivate nella nota dal fatto che anche per la rosuvastatina esistono segnalazioni di rabdomiolisi con l'uso di dosaggi superiori a 20 mg, in particolare in pazienti con fattori predisponenti o con somministrazione concomitante di fibrati.

Effetti renali. Con 80 mg al giorno si sono registrati 3 casi di insufficienza renale, non associati a rabdomiolisi, con proteinuria ed ematuria; proteinuria ed ematuria microscopica sono state osservate anche con i dosaggi più bassi del farmaco.²³



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La rosuvastatina già alla dose iniziale di 5 mg ha dimostrato di esercitare un effetto favorevole sul profilo lipidico con significativa riduzione di LDL-C e incrementi del colesterolo HDL. La riduzione del colesterolo LDL è maggiore del 30% anche ai dosaggi più bassi.

La rosuvastatina ha mostrato una maggiore efficacia ipocolesterolemizzante, anche se non dispone di studi clinici randomizzati a lungo termine su endpoint clinicamente rilevanti (disponibili per la simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, lovastatina 40 mg e per l'atorvastatina 10 mg).

Non è prevedibile quindi un utilizzo in prima linea della rosuvastatina; la sua prescrizione dovrebbe essere limitata a pazienti che non raggiungono i target di colesterolemia stabiliti con le statine già presenti in prontuario. Poiché la riduzione del colesterolo non è un parametro valutabile nell'arco di un breve periodo (ad es. durante un ricovero), e mancando inoltre le prove di efficacia sulla sindrome coronarica acuta, il farmaco non trova attualmente una collocazione nell'uso ospedaliero (dovrebbe avere un uso prevalentemente territoriale).



COSTO DEI FARMACI:

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è collocato in Classe A con nota limitativa 13. Il rimodellamento del profilo lipidico avviene a basse dosi, e una valutazione economica che tenga conto del raggiungimento di end point surrogati è sicuramente favorevole per la rosuvastatina. Non sono attualmente presenti evidenze su end point

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSUVASTATINA

forti. L'utilizzo per casistiche selezionate di pz potrebbe prevedere in progressione l'impiego dei dosaggi più alti. In questo caso sarà necessario tener conto che al costo di base del farmaco è necessario aggiungere quello di un maggiore controllo specialistico (come da scheda tecnica) e del costante monitoraggio degli effetti collaterali la cui insorgenza è dose dipendente.

Espressione circa l'inserimento in PTR :  ☐  ☒  ☐

 = proposta di inserimento **non accolta**

Per le seguenti motivazioni:

In attesa dei risultati degli studi in corso sugli end point clinicamente rilevanti il giudizio sul farmaco è sospeso. La Commissione Terapeutica Regionale fa proprie le raccomandazioni terapeutiche inserite nella relazione tecnica allegata.

BIBLIOGRAFIA

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)Expert Panel on *Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. Maggio 2001
2. Documento della Commissione Regionale del Farmaco (Emilia-Romagna) relative a: terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ad elevato dosaggio e in associazione ad ezetimibe, indicazione all'utilizzo di acidi grassi omega-3.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
4. Low W.N. et al, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.*Lancet* 2002; (360) 7-22.
5. Gotto A.M. et Al, Review of Primary and Secondary Prevention Trials with Lovastatin, Pravastatin, and Simvastatin. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]: 34F–38F.
6. Mangoni A. et al, The implications of a growing evidence base for drug use in elderly patients. Part 1. Statins for primary and secondary cardiovascular prevention. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006; (61):494-501.
7. Sacks FM et al, The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001–9.
8. LIPID Study Group, The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339: 1349–57.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ROSUVASTATINA

9. Shepherd J et al, Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
10. Shepherd J et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–1307.
11. Downs JR et al, Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
12. Sever PS et al, Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
13. Colhoun HM 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: 685–96.
14. Cannon CP et al, 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.
15. Pedersen TR et al., Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid-Lowering Study Group. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437– 45.
16. LaRosa JC et al., Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
17. De Lemos JA et al., A-to-Z Investigators. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A-to-Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16.
18. Cannon C.P. et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48:438–45.
19. Afilalo J et al, Intensive Statin Therapy in Acute Coronary Syndromes and Stable Coronary Heart Disease: A Comparative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Heart* 2007;
20. Nissen SE et al, Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA*; 2006;295:1556-1565.
21. Blasetto JW. et al, Efficacy of Rosuvastatin Compared Other Statins at Selected Starting in Hypercholesterolemic Patients and Special Population Groups. *Am J Cardiol* 2003;91(suppl):3C–10C.
22. Law MR et al, Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423.
23. Informazione sui farmaci. La bussola. Rosuvastatina. Febbraio 2004.