

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

**Presentata da** Dott. Sergio Marino Marchi – Direttore UO CARDIOLOGIA/UTIC- ASL 5 ORISTANO

**In data** giugno 2010

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi):

*La rosuvastatina rispetto alle altre statine presenti nel PTOR ha mostrato una maggiore efficacia nel ridurre i livelli ematici di LDL e quindi una maggiore efficacia nel raggiungere il target terapeutico in pazienti a rischio alto (target terapeutico LDL < 100MG/ML) o molto alto (target terapeutico LDL < 70MG/ML)*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

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 poi 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.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Il NCEP Adult Treatment Panel (ATP) III e le linee guida della Second Joint Task Force of European Societies enfatizzano come elemento cruciale, per ridurre il rischio cardiovascolare, 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, dove presente un rischio estremamente elevato, livelli di LDL-C inferiore a 70 mg/dl.

Le statine come classe sono gli agenti di scelta per la riduzione del rischio della malattia cardiaca nei pazienti

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

con alti livelli di LDL.

### **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 e 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 4.444 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 pazienti in prevenzione secondaria (pregressa malattia cardiovascolare) e in pazienti ad alto rischio di un evento coronarico, (fra cui pazienti diabetici e pazienti in trattamento antipertensivo) dimostrando una riduzione della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause del 1.8% a favore della simvastatina.

L'efficacia della **pravastatina** in prevenzione secondaria è stata valutata in due grandi studi: **CARE** e **LIPID**. Lo studio CARE (su 4.159 pazienti con pregresso infarto del miocardio) 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%). 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%).

Un altro studio, **PROSPER**, condotto su 5.804 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.

### **Prevenzione primaria**

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

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 6.595 soggetti ipercolesterolemici senza pregresso evento cardiovascolare,

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

ha dimostrato l'efficacia della **pravastatina** 40 mg/die, per 4,9 anni, nel ridurre la mortalità per tutte le cause (RRR=22%).

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  $\leq$ 250 mg/dl colesterolo medio 213 mg/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** 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.

### 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 endpoints clinicamente rilevanti: riduzione di eventi cardiovascolari, esiti combinati di mortalità ed eventi cardiovascolari (PROVE, IDEAL, TNT, A to Z).

Lo studio **PROVE** valuta, in 4.162 pazienti con sindrome coronarica acuta, l'efficacia dell'atorvastatina ad alte dosi (80 mg/die) su endpoints clinicamente rilevanti (endpoints combinati che comprendono la mortalità, l'infarto miocardico, 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 IDEAL valuta, in 8.888 pazienti con malattia coronarica stabile (pazienti con pregresso infarto miocardico), 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 TNT 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 Z che valuta, in 4.497 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

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

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. Una meta-analisi 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-analisi (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.

### 3. 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 prescrizione del farmaco a carico del SSN deve rispettare quanto riportato nella nota AIFA n.13.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

In uno studio clinico, multicentrico, doppio cieco randomizzato e controllato, denominato JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) che ha arruolato 17.802 persone sane con livelli elevati della proteina C-reattiva ad alta sensibilità e senza iperlipidemia, la rosuvastatina ha dimostrato di poter ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo. In realtà i ricercatori per trovare pazienti che avessero il profilo di arruolamento hanno valutato 89.890 soggetti e sono stati inclusi 17.802. L'analisi delle caratteristiche della popolazione in studio dimostra che il 41% della stessa presenta la sindrome metabolica (secondo la definizione dell' American Heart Association/National Institutes of Health) con un BMI mediano di 28,3%. I pazienti selezionati, (uomini, 50 anni e più; donne 60 anni e più) che presentavano livelli di LDL inferiori a 130mg/dl e livelli di proteina C-reattiva di almeno 2mg/l, sono stati randomizzati a ricevere rosuvastatina ad un dosaggio di 20 mg al giorno (n=8901) o placebo (n=8901).

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

L'endpoint primario di efficacia è l'evenienza di un primo evento cardiovascolare maggiore, definito come infarto miocardico non fatale, infarto non-fatale, ospedalizzazione per angina instabile, procedure di rivascolarizzazione arteriali, o morte confermata da cause cardiovascolari. Gli endpoint secondari includono i componenti degli outcomes primari considerati in maniera individuale. Lo studio è stato interrotto dopo solo 1,9 anni, anticipatamente rispetto ai 3,5 anni previsti, a seguito di un'analisi ad interim che ha mostrato una manifesta superiorità del trattamento rispetto al placebo. I risultati dello studio sono riportati nella tabella:

Rosuvastatina vs placebo				
	Rosuvastatina (n=8901)	Placebo (n=8901)	HR (95%CI)	P Value
<b>ENDPOINT PRIMARIO</b>				
<b>primo evento cardiovascolare maggiore</b> (definito come infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, procedure di rivascolarizzazione arteriosa, o morte per cause cardiovascolari)	142(1,6%)	251(2,8%)	0,56;0,46-0,69	P<0,00001
<i>Endpoint secondari</i>				
Infarto, stroke e morte da cause CV per angina instabile	83(0,9%)	157(1,8%)	0,53; 0,40-0,69	P<0,00001
Rivascolarizzazioni o ospedalizzazione per angina instabile	76(0,8%)	143(1,6%)	0,53;0,40-0,70	P<0,00001
Morte per ogni causa	198(2,2%)	247(2,8%)	0,80;0,67-0,97	P<0,02
<b>EVENTI AVVERSI DI MAGGIORE IMPORTANZA</b>				
Diabete (nuove diagnosi)	270(3,0%)	216(2,4%)	1,25	P<0,01

Gli eventi avversi seri (debolezza muscolare, tumore di nuova diagnosi, disordini dei sistemi ematologici, gastrointestinali, epatici, renali) sono simili nei due gruppi a parte l'insorgenza del diabete.

Lo studio GISSI-HF è un trial randomizzato e controllato, doppio cieco, multicentrico e interamente italiano vs placebo che ha arruolato 4574 pazienti adulti (età media 68 +/- 11 anni) con scompenso cardiaco cronico classificato secondo i criteri della New York Heart Association (NYHA) nelle classi funzionali tra II e IV (indipendentemente dalla causa e dalla frazione di eiezione ventricolare). I soggetti arruolati sono stati randomizzati a ricevere rosuvastatina 10 mg/die (n=2285) o placebo (n=2289). Il follow-up mediano è stato di 3.9 anni. I risultati dello studio, come mostrato nella tabella seguente, dimostrano che non c'è stata alcuna differenza significativa tra i due gruppi in trattamento.

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

Braccio Rosuvastatina vs placebo			
	Rosuvastatina	Placebo	Differenza
Outcome composito primario (mortalità totale e la mortalità o l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari)	57,10%	56,10%	Non significativa
Mortalità totale	28,80%	28,10%	Non significativa
Pz ricoverati per cause cv	45,20%	46,30%	Non significativa

L'analisi post-hoc dei pazienti con scompenso cardiaco da cause ischemiche (n=1828) non ha mostrato differenze tra i 2 gruppi sia negli outcomes primari che secondari. Un'analisi per-protocollo dei pazienti completamente complianti (n=2874) non ha mostrato differenti performance tra i due gruppi nel tasso di mortalità per tutte le cause: 29% per la rosuvastatina (n=429/1461) e 27% nel placebo (n=377/1413) (HR 1.12; 95.5% CI, 0.97 - 1.29; p=0.16). Gli eventi avversi sono simili nei due gruppi.

Lo studio CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), un RCT in doppio cieco, ha confrontato l'efficacia della rosuvastatina 10 mg/die vs placebo arruolando 5011 pazienti di età  $\geq 60$  anni ((41%  $\geq 75$ anni) e media 73 anni), affetti da disfunzione sistolica ventricolare sinistra ed appartenenti alle classi II, III o IV della NYHA (New York Heart Association), in trattamento con ACE inibitori o sartani e beta-bloccanti. I soggetti arruolati sono stati randomizzati a ricevere rosuvastatina 10 mg/die o placebo. L'endpoint primario dello studio è stato un outcome composito, costituito da mortalità da cause cardiovascolari, infarto non fatale del miocardio o stroke non fatale. Gli outcome secondari sono stati la mortalità da tutte le cause, tutti gli eventi coronarici, la mortalità da cause cardiovascolari ed il numero di ricoveri ospedalieri. I risultati dello studio, riportati nella tabella seguente, dimostrano che non c'è stata alcuna differenza significativa tra i due gruppi per endpoint forti; si registra tuttavia una riduzione significativa delle *ospedalizzazioni per cause cardiovascolari* ( $P<0.001$ ) mentre non vi sono state differenze nel numero di ricoveri ospedalieri per angina instabile o per cause non cardiovascolari.

	Rosuvastatina	Placebo	Differenza
Outcome composito primario (mortalità da cause cardiovascolari, infarto non fatale del miocardio o stroke non fatale)	27,50%	29,30%	Non significativa
Mortalità totale	29,00%	30,40%	Non significativa
ricoverati per cause cv	43,90%	46,60%	-2,70%
Numero. ricoverati per angina instabile ; cause non cv	74 ;1501	90 ; 1510	Non significativa

Due studi clinici randomizzati in doppio cieco, PLANET I (che ha coinvolto 325 pazienti con diabete tipo 1 e 2) e



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

PLANET II (che ha coinvolto 220 pazienti senza diabete) hanno testato per 52 settimane gli effetti di atorvastatina 80 mg /die o rosuvastatina 10 o 40 mg /die sulla escrezione proteica urinaria e sulla funzione renale nei pazienti ipercolesterolemici con proteinuria moderata (in terapia da almeno 3 mesi con ACE-I e/o ARBs). Nel PLANET I atorvastatina ha indotto sui pazienti diabetici arruolati una riduzione della proteinuria pari al 15% mentre rosuvastatina sia a 10 che a 40 mg non ha avuto alcun effetto sulla proteinuria. Nel PLANET II (pazienti non diabetici) l'atorvastatina ha ridotto la proteinuria di oltre il 20 % mentre la rosuvastatina non ha prodotto alcun effetto significativo con entrambi i dosaggi. Nel PLANET I sono stati analizzati i dati della funzione renale (eGFR): atorvastatina ha dimostrato di ridurre la filtrazione di circa 1-2 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>, mentre la rosuvastatina ha prodotto riduzioni significative sia al dosaggio di 10 mg/die (riduzione di circa 4 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>) che di 40 mg/die (circa 8 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>). Nei pazienti non diabetici (PLANET II), gli effetti dei trattamenti sulla funzione renale sono stati leggermente meno pronunciati. In particolare atorvastatina ha ridotto significativamente la proteinuria di circa il 20% mentre la rosuvastatina ai due dosaggi 10 e 40 mg ha avuto effetto neutro sulla proteinuria. Il filtrato è invece stato ridotto significativamente dalla rosuvastatina al dosaggio di 40 mg mentre atorvastatina al dosaggio di 80 non ha interferito con la funzionalità renale. C'è stato un calo significativo di eGFR con rosuvastatina 40 mg/die, ma non negli altri due gruppi di trattamento. Un limite dello studio è che non vi è gruppo di controllo trattato con placebo a causa del fatto che il comitato etico non lo ha permesso. Questo impedisce di affermare con sicurezza che la rosuvastatina abbia un effetto dannoso sulla funzionalità renale e che l'atorvastatina abbia un effetto protettivo.

### 5. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Non ci sono studi di confronto con altre statine su endpoints forti sia in prevenzione primaria che secondaria. L'unico lavoro che ha confrontato le performance della rosuvastatina con l'atorvastatina sulla capacità di ridurre significativamente la proteinuria senza avere effetti negativi sulla funzionalità renale ha invece dimostrato che la rosuvastatina ha indotto una riduzione significativa della filtrazione glomerulare senza avere nessun effetto sulla proteinuria sia in pazienti diabetici che in soggetti non diabetici.

Inoltre c'è qualche considerazione e riflessione da effettuare sui risultati ottenuti dal farmaco nello studio Jupiter. Lo studio Jupiter è il primo studio eseguito per valutare se la Rosuvastatina fosse efficace in prevenzione primaria in soggetti definiti a basso rischio cardiovascolare selezionati in base ad un livello di LDL  $\leq$  130mg/dl e livelli di proteina C-reattiva  $\geq$  2g/L, senza pregressi eventi CV o diabete. E' stato utilizzato il dosaggio 20mg per la rosuvastatina che è da considerare molto elevato ed è corrispondente nella tabella delle equipotenze a 40 mg di atorvastatina e a 80 mg di simvastatina. Ha dimostrato una maggiore performance del farmaco ma in una popolazione che è caratterizzata dalla presenza di sovrappeso (BMI $>$ 25 per il 75% dei pazienti e BMI $>$ 28 in oltre il 50%) e dalla presenza di sindrome metabolica (che è uno dei 5 indicatori di elevato rischio cardiovascolare secondo la definizione dell'American Heart association/ National Institute of Health). C'è pertanto qualche perplessità nel considerare i pazienti selezionati come "a basso rischio cardiovascolare". E' stato molto elevato il numero di esclusioni dallo studio: sono stati arruolati 89.890 soggetti e inclusi 17.802. Inoltre non è chiaro il perchè i ricercatori non abbiano offerto interventi di counselling sugli stili di vita a pazienti con queste

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

caratteristiche.

Un'ulteriore considerazione riguarda la trasferibilità dei risultati in prevenzione primaria in una popolazione selezionata sulla base dei livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità. Uno studio del 2008 di Zacho et al ha mostrato, su un campione di 50.000 persone, che pur esistendo una correlazione tra elevati livelli di proteina C ed eventi cardiovascolari questa non è presente se tali livelli elevati sono su base genetica. Pertanto i livelli elevati di proteina C reattiva non dovrebbero essere considerati un determinante patogenetico ma un marker di infiammazione che è associato all'evento cardiovascolare ma che non lo determina.

Inoltre lo studio non ha confrontato l'efficacia di una strategia di screening su popolazioni con bassi livelli e alti livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità. Quindi non è noto se l'efficacia della statina vari in funzione dei livelli basali della proteina C reattiva.

Inoltre si sottolinea che il test per il dosaggio non è disponibile di routine in tutte le realtà italiane e non è stata pubblicata la frequenza di livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità >2mg/dL nella popolazione italiana.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La rosuvastatina non porta alcun ulteriore vantaggio per i pazienti rispetto alle statine già presenti in PTR.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il rapporto dei costi giornalieri della atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina è stato effettuato prendendo in considerazione la tabelle di equipotenza sotto riportata.

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

	Posologia giornaliera (mg)[costo terapia die in euro]				
STATINA mg	5	10	20	40	80
Atorvastatina	31,00%	37,00%	43,00%	49,00%	55%
Rosuvastatina	30,00%	43,00%	48,00%	53,00%	58%
Simvastatina	23,00%	27,00%	32,00%	37,00%	42,00%*

\*dosaggio attualmente non disponibile in Italia (da Law MR, BMJ 2003; 326:1423)

Si confrontano pertanto i seguenti dosaggi e relativi costi/die (€):

	Atorvastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
DDD	20MG [€ 0,332]	10MG [€ 0,976]	30MG (non in commercio) 40MG [€ 0,315]
Dosaggi equipotenti	40mg [€ 0,393]	20mg [€ 1,477]	80mg(non in commercio) 40MG*2 [€ 0,63]

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**



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

### MOTIVAZIONI

Dagli studi clinici non emerge alcun ulteriore vantaggio per i pazienti rispetto all'uso di statine già presenti in PTR, e inoltre rosuvastatina ha un costo più elevato.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Nice, ([www.nice.org.uk/CG67](http://www.nice.org.uk/CG67)).
2. De Lemos JA et al. Early Intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004;292:1307-16.
3. La Rosa JC et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J med 2005;352:1425-35.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, 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. Erratum in: JAMA 2005; 294:3092.
5. Christopher P. Cannon, MD, et al Comparing Intensive Versus Moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. Engl J med 2004;350:1495-504.
6. Superko HR, King S Is Lowering to Reduce Cardiovascular Risk- A New Strategy Is Required Circulation 2008; 117:560-8.
7. Goodman & Gilman. Le Basi Farmacologiche della Terapia. 11° Edizione; Milano, McGraw-Hill, 2006
8. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein Paul M Ridker for the JUPITER Study Group\* Engl J med November 20, 2008 vol. 359 no. 21
9. Hlatky MA. N Engl J Med 2008; 359:2280-2282.
10. Kjekshus J, et al; Corona Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. NEJ Med. 2007;357:2248-61.
11. Gissi-Hf investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
12. Fonarow GC. Statins and n-3 fatty acid supplementation in heart failure. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61241-6.
13. Zacho J et al Genetically elevated C reactive protein and ischemic vascular disease New Engl J Med 2008, 359:1897-1908.
14. Scheda rosuvastatina della Commissione terapeutica regione Sardegna 2007.
15. Studio corona Studio CORONA su rosuvastatina in pazienti anziani con insufficienza cardiaca sistolica.
16. Riassunto dello studio e critical appraisal <http://www.farmacovigilanza.org/safety/0801-01.asp>.