

Trattamento con statine: considerazioni di costo-efficacia

Paolo Verdecchia

Struttura Complessa di Cardiologia, Unità di Ricerca Clinica-Cardiologia Preventiva, Ospedale R. Silvestrini, Perugia

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 2-12): 22S-27S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Verdecchia

Struttura Complessa
di Cardiologia
Unità di Ricerca Clinica-
Cardiologia Preventiva
Ospedale R. Silvestrini
Località S. Andrea
delle Fratte
06156 Perugia
E-mail: verdec@tin.it

Il terzo Rapporto del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP-III)¹ afferma chiaramente che il trattamento ipocolesterolemizzante con statine, pur essendo estremamente efficace, comporta costi aggiuntivi non trascurabili. Pertanto, il panel di esperti suggerisce che i cut-off relativi alle raccomandazioni terapeutiche basate sull'efficacia vengano valutati anche in funzione degli standard comunemente accettati per il rapporto costo-beneficio¹.

L'analisi di costo-efficacia

L'analisi di costo-efficacia è una tecnica di valutazione economica che confronta i costi con i benefici di un determinato intervento sanitario allo scopo di stabilire se esso sia accettabile. In questo tipo di analisi, i costi complessivi dell'intervento esaminato sono espressi al numeratore e vengono calcolati come differenza tra il costo diretto sostenuto per erogare il trattamento e tutti i costi sanitari (ricoveri ospedalieri, procedure, ecc.) risparmiati per effetto dei benefici del trattamento stesso sulla salute. I benefici, cioè gli effetti favorevoli sulla salute, sono riportati al denominatore e generalmente non vengono espressi in termini monetari, bensì sotto forma di anni di vita guadagnati (*life-years saved*, LYS) o di anni di vita aggiustati per la qualità (*quality-adjusted life-years*, QALY). In questo modo si ottiene il cosiddetto rapporto di costo-efficacia, o *cost-effectiveness ratio* (CER).

Quando si esegue un'analisi di costo-efficacia per valutare l'accettabilità di un nuovo trattamento introdotto per una patologia per la quale è già disponibile una terapia di riferimento, entrambi i termini del CER (numeratore e denominatore) vengono espressi come differenza rispetto al trat-

tamento standard di confronto. Per esempio, se già si dispone di un trattamento che costa €600, e ne viene proposto un altro che costa €1000, il costo diretto aggiuntivo del nuovo trattamento sarà di €400. Nondimeno, se questo nuovo intervento è associato a costi sanitari inferiori rispetto al precedente, ad esempio perché consente di ridurre i ricoveri ospedalieri o le visite mediche di controllo, questa differenza si riduce e, in determinati casi, può annullarsi o diventare addirittura negativa, rendendo dunque economicamente più conveniente l'intervento con il costo diretto più elevato. Nell'esempio citato, se i costi sanitari associati al nuovo trattamento fossero di €700 e quelli della terapia precedente fossero di €1100, in termini economici i due trattamenti si equivarrebbero ($600 + 1100 = 1000 + 700$). La situazione più frequente, tuttavia, è quella in cui il costo complessivo del nuovo trattamento (numeratore del CER) è superiore a quello dello standard di confronto; in tal caso, le valutazioni riguardo all'accettabilità o meno della nuova terapia dipendono dalla sua efficacia rispetto al trattamento precedente e dalla volontà della collettività di sostenerne i costi (*willingness to pay*, WTP).

Queste considerazioni vengono formalizzate abitualmente attraverso il piano di costo-efficacia, un diagramma in cui sull'asse delle ascisse è riportata l'efficacia del trattamento da esaminare e sull'asse delle ordinate sono riportati i suoi costi, sempre in relazione al trattamento standard di confronto (Figura 1). I due assi, il cui punto di origine rappresenta l'equivalenza tra nuovo trattamento e vecchio trattamento sia in termini di efficacia sia in termini di costo, dividono il piano in quattro quadranti.

Il primo quadrante corrisponde alla situazione in cui il nuovo trattamento è più efficace e più costoso rispetto allo standard.

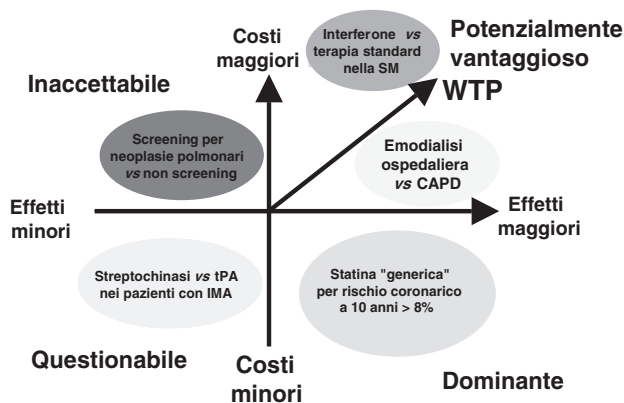


Figura 1. Il piano di costo-efficacia. CAPD = dialisi peritoneale domiciliare continua; IMA = infarto miocardico acuto; SM = sclerosi multipla; tPA = attivatore tissutale del plasminogeno; WTP = willingness to pay.

In questo caso il trattamento è potenzialmente vantaggioso e la sua applicazione – come si è detto – dipende dalla WTP, che può essere rappresentata graficamente come una retta che suddivide il quadrante in due porzioni: i trattamenti che ricadono nella porzione superiore sono teoricamente meno vantaggiosi, perché troppo costosi rispetto alla loro efficacia; i trattamenti che ricadono nella porzione inferiore sono invece più vantaggiosi, perché la loro maggiore efficacia si associa a un incremento sostenibile dei costi. Naturalmente, quanto più la società è disposta a pagare per la salute dei propri cittadini (cioè quanto più la retta della WTP si avvicina all’asse dei costi), tanto più elevate saranno le probabilità che un trattamento potenzialmente vantaggioso venga poi effettivamente adottato.

Il secondo quadrante corrisponde alla situazione in cui il nuovo intervento terapeutico è più efficace e meno costoso rispetto allo standard: in questo caso si parla di trattamento dominante, cioè di una condizione di assoluta superiorità nei confronti della terapia di riferimento precedente.

Il terzo quadrante rappresenta il caso in cui il nuovo trattamento è meno efficace e meno costoso rispetto allo standard: in questa situazione la sua accettabilità è questionabile e dipende da quanto si è disposti a ridurre la validità dell’intervento terapeutico allo scopo di contenere i costi della sua erogazione.

L’ultimo quadrante corrisponde alla situazione in cui il nuovo trattamento è meno efficace e più costoso rispetto allo standard, e in questa circostanza esso è da ritenersi inaccettabile.

Esempi di trattamenti potenzialmente vantaggiosi sono la terapia con interferone rispetto alla terapia standard nella sclerosi multipla o l’emodialisi intraospedaliera rispetto alla dialisi peritoneale domiciliare nell’insufficienza renale. Un esempio di trattamento questionabile è rappresentato dalla terapia con streptochinasi rispetto a quella con attivatore tissutale del plasminogeno nei pazienti con infarto miocardico acuto, mentre un esempio di intervento inaccettabile è offerto dallo

screening di massa per le neoplasie polmonari rispetto all’assenza di screening. Come vedremo in seguito, l’impiego di una statina “generica” in pazienti con rischio coronarico a 10 anni superiore all’8% potrebbe costituire un esempio di trattamento dominante.

Per quantificare in termini monetari l’effettiva convenienza dei nuovi trattamenti, sono stati stabiliti dei cut-off orientativi basati sul costo del trattamento per ogni anno di vita guadagnato (LYS o QALY)². Secondo questo criterio, facendo ancora riferimento al trattamento standard di confronto, gli interventi terapeutici di nuova introduzione possono essere classificati come segue:

- 1) *cost-saving*, cioè talmente convenienti da consentire addirittura un risparmio economico netto rispetto allo standard (costo per ogni LYS/QALY ≤ \$0);
- 2) altamente convenienti (\$1-20 000); convenienti (\$20 001-40 000);
- 3) parzialmente convenienti (\$40 001-60 000);
- 4) costosi (\$60 001-100 000);
- 5) non perseguibili (> \$100 000).

In altre parole, un nuovo trattamento può essere ritenuto sicuramente conveniente se il suo costo per LYS/QALY è ≤ \$40 000. Esistono numerosi esempi di interventi diagnostico-terapeutici che rientrano in queste categorie³, come la mammografia annuale nelle donne di età > 55-65 anni per la prevenzione del carcinoma della mammella (\$150 000/LYS), l’esecuzione di un’angioplastica coronarica transluminale percutanea su un unico vaso in pazienti con cardiopatia ischemica stabile (\$108 000-112 000/LYS) o lo screening annuale per il carcinoma del colon-retto mediante la ricerca del sangue occulto nelle feci (\$18 000/LYS). Per quanto riguarda le statine, il loro costo varia da < \$0 a \$27 000/LYS quando vengono utilizzate per la prevenzione secondaria e da \$15 000 a \$1 400 000/LYS quando vengono somministrate per la prevenzione primaria.

Prevenzione secondaria

Nel contesto della prevenzione secondaria, le statine riducono la mortalità totale di circa il 30%, mentre nell’ambito della prevenzione primaria esse riducono del 28% gli eventi coronarici e del 24% la mortalità per cardiopatia ischemica⁴. Il beneficio relativo di questi farmaci, cioè la riduzione relativa dell’incidenza degli eventi cardiovascolari, non sembra modificarsi in misura significativa con l’aumento delle concentrazioni di colesterolo totale e colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL)⁵; in altre parole, le statine esercitano un effetto favorevole equivalente sia nei pazienti con colesterolemia normale o lievemente aumentata sia in quelli con colesterolemia elevata.

Inoltre, come ha dimostrato un’analisi dello studio ASCOT condotto con atorvastatina⁶, il beneficio appare simile in tutti i sottogruppi di pazienti definiti in base alla presenza o meno dei diversi fattori di rischio (diabete, fumo, obesità, ecc.). Di conseguenza, poiché l’effetto relativo della statina è indipendente dalle con-

centrazioni di colesterolo e dai fattori di rischio cardiovascolare, il beneficio assoluto della terapia sarà tanto maggiore quanto più è elevato il livello assoluto di rischio. Ciò spiega perché l'impiego delle statine per la prevenzione secondaria è estremamente costo-efficace: dal momento che i pazienti con pregressi eventi cardiovascolari hanno un rischio di recidiva elevato, il trattamento produce effetti favorevoli consistenti e dunque è associato a un CER molto vantaggioso.

La costo-efficacia della terapia con statine in questo contesto è stata confermata da un'analisi compiuta sui dati dello studio 4S, che ha messo in evidenza come l'uso della statina abbia determinato costi complessivi costantemente inferiori a \$30 000/QALY, sia negli uomini sia nelle donne⁷. La terapia è risultata tanto più conveniente quanto più le concentrazioni di colesterolo erano elevate e quanto più i pazienti erano giovani, dimostrandosi addirittura *cost-saving* (<\$ 0/QALY) nelle fasce di età meno avanzate, in cui la prevenzione secondaria ha un notevole impatto sulla preservazione della capacità lavorativa del soggetto.

La situazione cambia considerevolmente nel contesto della prevenzione primaria, i cui costi sono frequentemente proibitivi (fino a \$1 400 000/QALY). In questo caso, secondo uno studio di Prosser et al.⁸, la terapia con statine comincia a diventare costo-efficace quando viene somministrata a pazienti di sesso maschile con almeno tre fattori di rischio concomitanti.

Prevenzione primaria

Assumendo che le statine riducano del 31% il rischio di eventi coronarici a 5 anni (in base ai risultati del trial WOSCOPS), Johannesson⁹ ha provato a calcolare quale sia il livello di rischio oltre il quale il trattamento con statine risulta costo-efficace per la prevenzione primaria della cardiopatia ischemica, eseguendo l'analisi sia in funzione del sesso e dell'età dei pazienti sia in funzione di due valori differenti di WTP (\$40 000/QALY o \$60 000/QALY) (Tabella 1). Da questo studio è emerso che nella fascia di età pari a 60 anni e in presenza di una WTP relativamente restrittiva (\$40 000/QALY), il livello di rischio a 5 anni che rende costo-efficace la terapia con statine è di circa il 10%, corrispondente a un rischio del 20% a 10 anni.

Nelle fasce di età inferiori, in cui la prevenzione dei primi eventi cardiovascolari è associata a una maggiore convenienza economica dal punto di vista della perdita di produttività del soggetto, il trattamento comincia a essere costo-efficace per livelli di rischio a 5 anni decisamente più bassi, pari al 5-6.5% all'età di 50 anni e al 3-4% all'età di 40 anni (che corrispondono rispettivamente a un rischio a 10 anni del 10-13% e del 6-8%).

Qualora la collettività sia disposta a sostenere costi più elevati per la salute dei propri cittadini (WTP di \$60 000/QALY), la soglia di rischio oltre la quale le statine risultano costo-efficaci si riduce ulteriormente, diventando del 6-7% all'età di 60 anni, del 3.5-4.5% all'età di 50 anni e del 2-3% all'età di 40 anni (pari rispettivamente a un rischio a 10 anni del 12-14%, 7-9% e 4-6%). L'autore conclude dunque che le raccomandazioni delle linee guida – che individuano in un rischio del 20% a 10 anni la soglia oltre la quale è opportuno somministrare statine per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari – sono forse eccessivamente restrittive, in particolare per i pazienti di età meno avanzata.

In ogni caso, la presenza di determinati fattori di rischio rende costo-efficace la prevenzione primaria con statine indipendentemente dall'età del paziente e dalle concentrazioni di colesterolo LDL. Un'analisi dei dati dello studio 4S, per esempio, ha dimostrato che nei pazienti diabetici il CER del trattamento con simvastatina era costantemente inferiore a \$15 000/LYS negli uomini e a \$35 000/LYS nelle donne, mentre nei pazienti non diabetici il rapporto costo-beneficio era notevolmente più variabile (\$10 000-40 000 negli uomini e \$30 000-90 000 nelle donne, a seconda dell'età e della colesterolemia basale)¹⁰.

In uno studio molto recente è stata valutata la costo-efficacia del trattamento con simvastatina negli oltre 20 000 pazienti con malattia cardiovascolare o diabete arruolati nel trial HPS, analizzando per la prima volta anche i costi della statina nei diversi sottogruppi definiti in base ai fattori di rischio¹¹. Nei pazienti trattati con la statina, i costi dovuti ai ricoveri ospedalieri per eventi cardiovascolari si sono ridotti significativamente del 22% rispetto a quanto osservato nel gruppo placebo

Tabella 1. Livelli di rischio coronarico a 5 anni oltre i quali il trattamento con statine risulta costo-efficace per la prevenzione primaria della cardiopatia ischemica, in funzione del sesso e dell'età dei pazienti e della willingness to pay (WTP) della società.

Età (anni)	WTP = \$40 000/QALY (%)		WTP = \$ 60 000/QALY (%)	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
40	> 4.1	> 3.2	> 3.0	> 2.3
50	> 6.5	> 5.1	> 4.6	> 3.5
60	> 11.6	> 10.1	> 7.2	> 6.1
70	> 21.4	> 20.3	> 10.4	> 9.1

Assunto: le statine riducono il rischio di cardiopatia ischemica del 31% (risultati del trial WOSCOPS). QALY = quality-adjusted life-years; Da Johannesson⁹, modificata.

(4.8 vs 6.0 giorni di degenza, corrispondenti a €2681/paziente vs €3247/paziente; $p < 0.0001$) e questa riduzione è risultata omogenea in tutti i sottogruppi di rischio. Il trattamento ipocolesterolemizzante per 5 anni è risultato associato a un costo pro capite di £1712, contro £215 del trattamento con placebo; pertanto, il costo aggiuntivo della statina – calcolato in base ai prezzi del 2001 – è stato di circa £1500 in 5 anni, pari a circa £300/anno. Tuttavia, a fronte di una spesa aggiuntiva di £1500, il risparmio in termini di costi ospedalieri è stato mediamente di £501 ed è risultato più elevato nei pazienti con rischio cardiovascolare più alto: per esempio, nei soggetti appartenenti al quinto quintile (rischio a 5 anni del 42%) sono state risparmiate oltre £750, cioè più della metà del costo aggiuntivo pro capite determinato dalla statina. Gli autori hanno rilevato che, tenendo conto della drastica riduzione del prezzo di simvastatina verificatasi dopo il 2003 a causa dell'introduzione del suo corrispettivo "generico" (-85%), il costo di un trattamento di 5 anni non sarebbe più di £1500, bensì di sole £250. In questo modo, assumendo che il risparmio ottenibile con i farmaci "generici" sia equivalente a quello osservato con i composti "registrati", la terapia con statine risulterebbe addirittura *cost-saving* in presenza di qualunque livello di rischio > 12% in 5 anni.

Ciò conduce a una considerazione apparentemente ovvia, ma estremamente importante dal punto di vista delle politiche sanitarie: il CER del trattamento con statine in rapporto alla riduzione del rischio cardiovascolare ha un andamento tale per cui, a parità di WTP da parte della società, una terapia più costosa risulta costo-efficace solo se determina un beneficio molto consistente, mentre una terapia più economica può risultare conveniente anche se è associata a un beneficio relativamente modesto. Questo concetto è stato sintetizzato molto bene in uno studio condotto da Ganz et al.¹² i quali hanno esaminato la costo-efficacia delle statine in relazione alla riduzione combinata del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico fatale, infarto miocardico non fatale e ictus cerebrale), al variare del costo annuale per la somministrazione del trattamento. Dalla loro analisi è emerso che, assumendo una WTP di \$40 000/QALY, un farmaco con un costo annuale di \$2000 può essere considerato accettabile se determina una riduzione del rischio pari ad almeno il 27-28%, mentre un farmaco che costa \$250/anno ha un CER favorevole anche se è associato a un vantaggio prognostico < 5% (Figura 2).

Molto recentemente è stata pubblicata una meta-analisi di 24 studi di farmacoeconomia riguardanti la costo-efficacia delle statine per la prevenzione primaria e/o secondaria della cardiopatia coronarica¹³. Anche questo studio ha confermato che la convenienza del trattamento con statine aumenta di pari passo con il rischio di coronaropatia, dimostrando che ad ogni punto percentuale di aumento del rischio a 1 anno corrisponde una riduzione di circa il 21.8% del CER delle stati-

ne. In effetti, un rischio annuale $\geq 1\%$ è risultato associato a un CER di circa \$27 000/LYS (valore già decisamente inferiore alla WTP comunemente accettata di \$40 000/LYS), mentre la presenza di un rischio annuale > 4% ha ridotto il CER a meno di \$11 000/LYS, rendendo la terapia ancora più conveniente (Figura 3). L'analisi multivariata ha messo in evidenza che, oltre al rischio coronarico assoluto, la variabile che influenza più incisivamente la costo-efficacia delle statine è rappresentata dal tipo di contesto preventivo in cui viene somministrato il trattamento, indicando ancora una volta che la prevenzione secondaria è associata al rapporto costo-beneficio più favorevole.

Pertanto, in termini complessivi, la terapia ipolipemizzante con statine è risultata maggiormente costo-efficace nei pazienti più anziani e nel contesto della prevenzione secondaria. Tuttavia, quando è stata analizzata l'interazione tra il rischio assoluto di eventi cardiovascolari e i singoli fattori in grado di modificare il CER, è stato visto che con l'aumento del livello assoluto di rischio le statine acquisiscono una costo-efficacia

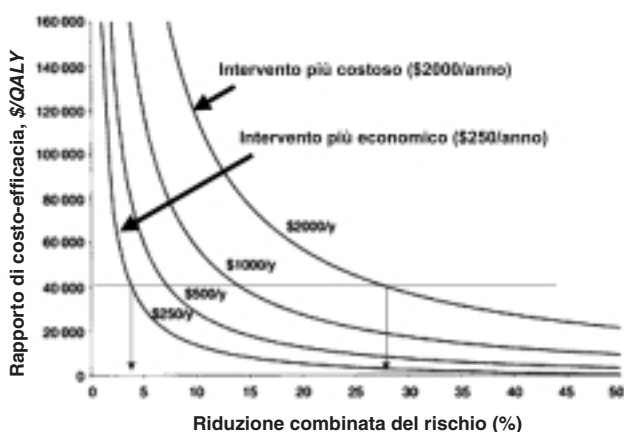


Figura 2. Andamento della costo-efficacia delle statine in relazione alla riduzione combinata del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico fatale e non fatale e ictus cerebrale), al variare del costo annuale del trattamento. QALY = quality-adjusted life-years. Da Ganz et al.¹², modificata.

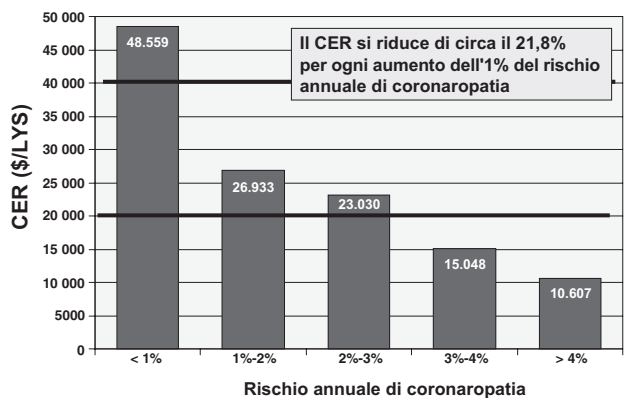


Figura 3. Rapporto costo-efficacia (CER) del trattamento con statine in rapporto al rischio annuale di coronaropatia. LYS = life-years saved. Da Franco et al.¹³, modificata.

più elevata nei pazienti più giovani e nel contesto della prevenzione primaria. Questo risultato non è sorprendente se si pensa al pesantissimo impatto futuro, non solo in termini sanitari e sociali, ma anche economici, di un evento coronarico o cerebrovascolare maggiore in un soggetto ancora giovane. Questa osservazione conferma, dunque, quanto sottolineato precedentemente, cioè che nei soggetti ad alto rischio di età meno avanzata – anche in assenza di pregressi eventi cardiovascolari – le statine esercitano un impatto estremamente favorevole sui costi globali che la società deve affrontare per la tutela della salute.

In questo contesto, l'Health Economics Working Group dello studio ASCOT-LLA¹⁴ ha esaminato il CER della terapia con atorvastatina 10 mg in prevenzione primaria in pazienti ipertesi normocolesterolemici con rischio cardiovascolare moderato. La prospettiva di analisi è quella "del terzo pagante" (il sistema di sanità pubblica) e valuta i costi sanitari diretti senza prendere in considerazione i costi indiretti legati alla perdita di produttività. I costi delle risorse consumate quantificate sono: il farmaco in studio (costo per dose definita giornaliera), il costo delle terapie concomitanti, visite ambulatoriali, le ospedalizzazioni legate agli eventi definiti come endpoint o ad altre cause (costi dei singoli *diagnosis-related groups*). Il CER è stato valutato come rapporto tra il costo netto degli interventi e il numero di eventi evitati (coronaropatia fatale, infarto miocardico non fatale e tutti gli eventi cardiovascolari e le procedure di rivascolarizzazione evitate).

I risultati dello studio hanno dimostrato:

- consumo ridotto per tutte le categorie di risorse, ad eccezione del farmaco in studio, nel gruppo atorvastatina;
- oltre il 50% del costo relativo al farmaco è stato compensato dalla riduzione dei costi relativi a terapia concomitante e ospedalizzazione;
- la terapia con atorvastatina si rivela costo-efficace attraverso la riduzione degli eventi per paziente (97 eventi per 1000 pazienti nel gruppo atorvastatina e 132 eventi per 1000 paziente nel gruppo placebo con una differenza di 35 eventi per 1000 pazienti).

Il costo per evento evitato è risultato tra €35 689 e €38 682 considerando l'endpoint primario dello studio. Se si prendono in considerazione tutti gli eventi cardiovascolari e le procedure evitate, il costo per evento evitato è tra €11 893 e €12 673. La terapia con atorvastatina risulta costo-efficace per vari livelli di WTP (cut-off \$40 000, \$60 000, \$100 000).

Nello studio CARDS¹⁵, l'analisi economica ha dimostrato la costo-efficacia dell'atorvastatina 10 mg in prevenzione primaria in pazienti con diabete mellito di tipo 2 analizzando il costo per ogni anno libero da eventi cardiovascolari (*event free life year*, EFLY) che è pari a £4119 per EFLY.

Infine, un'analisi economica dello studio PROVE-IT¹⁶ ha valutato in termini di efficacia e di costi, la terapia ipolipemizzante intensiva con atorvastatina 80 mg/die rispetto a quella moderata con pravastatina 40 mg,

I risultati hanno dimostrato che la terapia ipolipemizzante intensiva è associata alla riduzione delle ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, nonché alla riduzione delle relative prestazioni e visite mediche; e, quindi, risulta *cost-saving* (\$5 404 229 è il valore monetario delle risorse preservate per tutto il periodo dello studio). Pertanto, la terapia ipolipemizzante intensiva con atorvastatina 80 mg è risultata non solo clinicamente efficace, ma anche economicamente conveniente (\$2863 risparmiati per paziente).

Conclusioni

Vi sono alcune circostanze che è bene tenere in considerazione quando si interpretano i risultati degli studi di costo-efficacia. In primo luogo, è stato dimostrato che le statine non riducono soltanto l'incidenza degli eventi coronarici, ma anche quella dell'ictus cerebrale. Pertanto, poiché nella maggior parte delle analisi farmacoeconomiche sono stati presi in esame esclusivamente gli eventi coronarici, è verosimile che il rapporto costi-benefici della terapia con statine sia più favorevole rispetto a quanto è emerso dagli studi pubblicati fino a oggi. In secondo luogo, il rischio cardiovascolare assoluto può variare da un paese all'altro, e con esso può modificarsi anche la costo-efficacia del trattamento in funzione della regione geografica esaminata. In terzo luogo, il beneficio clinico delle statine per la riduzione percentuale degli eventi cardiovascolari tende ad aumentare con la durata della terapia. Di conseguenza, quando la somministrazione di questi farmaci si protrae per periodi molto lunghi, è possibile che la loro convenienza sia superiore a quella prevedibile sulla sola base dei primi anni di trattamento. Tutte queste osservazioni sottolineano l'importanza di eseguire analisi economiche accurate e rigorose, che riducano al minimo l'influenza dei fattori di confondimento e diano luogo a risultati attendibili e riproducibili.

Bibliografia

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
2. Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM, et al. Cost and health implications of cholesterol lowering. *Circulation* 1992; 85: 1960-8.
3. Graham JD, Corso PS, Morris JM, Segui-Gomez M, Weinstein MC. Evaluating the cost-effectiveness of clinical and public health measures. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 125-52.
4. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 983-6.
5. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by

- coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-900.
6. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. 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.
 7. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 332-6.
 8. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000; 132: 769-79.
 9. Johannesson M. At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *Eur Heart J* 2001; 22: 919-25.
 10. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes: who should be treated? *Circulation* 2000; 102: 722-7.
 11. Heart Protection Study Collaborative Group. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20 536 individuals. *Lancet* 2005; 365: 1779-85.
 12. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2000; 132: 780-7.
 13. Franco OH, Peeters A, Looman CW, Bonneux L. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 927-33.
 14. Lindgren P, Buxstom KT, Kahan T, et al. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 29-36.
 15. McGuire AJ, Raikou M. Cost-effectiveness of atorvastatin among patients with type 2 diabetes without coronary heart disease: CARDS trial analysis. (abstr) *Eur Heart J* 2005; 26 (Suppl): 368.
 16. Mayne T, Koren MJ, Drummond M, Schwartz S, Drummond M. Cost-effectiveness of intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome. (abstr) In: Abstracts of the American College of Clinical Pharmacy Annual Meeting. San Francisco, CA, 2005: 1495.