

Valutazione economica dello studio IDEAL

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



ABSTRACT

Introduction: the IDEAL (“High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction”) study was carried out to compare intensive lowering of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol using the highest recommended dose of atorvastatin 80 mg with simvastatin 20 mg.

Aim: our aim was to investigate the economic consequence of high dose of atorvastatin vs usual-dose of simvastatin in reducing major coronary events in patients with a history of acute myocardial infarction (AMI).

Methods: the analysis is based on clinical outcome data from the IDEAL study. We conducted a cost-effectiveness analysis, comparing high dose of atorvastatin (80 mg/die) versus usual-dose of simvastatin (20 mg/die) in the perspective of the Italian National Health Service. We identified and quantified medical costs: drug costs according to the Italian National Therapeutic Formulary and hospitalizations were quantified based on the Italian National Health Service tariffs (2008). Effects were measured in terms of morbidity reduction (frequency of hospitalizations). We considered an observation period of 4.8 years. The costs borne after the first 12 months were discounted using an annual rate of 3%. We conducted one and multi-way sensitivity analyses on unit cost and effectiveness.

Results: the cost of atorvastatin therapy over the 4.8 years period amounted to approximately 2.4 millions euro per 1,000 patients. The total cost of atorvastatin high dose was about 3.9 millions euro, the incremental cost per patient free from event is 31.176,03 euro.

Discussion: this evaluation found that atorvastatin therapy is cost-effective. Results were sensitive to either clinical or economic variables.

Keywords: atorvastatin, simvastatin, myocardial infarction, cost, Italian National Health System
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(1): 49-52

La presente analisi rappresenta una revisione, alla luce dei cambiamenti avvenuti in termini di prezzi e tariffe, della valutazione economica condotta da Menditto et al. e pubblicata all'interno del supplemento n.2 del 2007 di questa rivista.

INTRODUZIONE

Lo studio “High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction” (IDEAL) recentemente ha confrontato gli effetti sulla riduzione del rischio di malattie cardiovascolari in pazienti con pregresso infarto miocardico di due strategie terapeutiche atte a ridurre il livello di colesterolo [1].

Lo studio ha dimostrato come una riduzione aggressiva del colesterolo LDL porti ad una riduzione del numero di eventi coronarici maggiori (obiettivo principale) al limite della significatività statistica, ma riduca il rischio di eventi compositi e di infarto miocardico acuto (IMA). Pazienti con IMA pregresso beneficiano

di una terapia aggressiva senza presentare un aumento nella mortalità cardiovascolare ed effetti collaterali seri. Sulla base di tali considerazioni il nostro studio si propone di valutare l'impatto economico in Italia dell'utilizzo di dosi elevate di atorvastatina *versus* simvastatina a dosi standard in pazienti con pregresso IMA.

METODI

Le informazioni cliniche sono state tratte dallo studio IDEAL [1] che ha valutato gli effetti di due differenti strategie terapeutiche (atorvastatina vs simvastatina) per ridurre il colesterolo LDL al fine di diminuire il rischio di malattie cardiovascolari in pazienti con pregresso infarto del miocardio.

Nello studio IDEAL 8.888 pazienti d'età inferiore agli 80 anni, con una storia pregressa di infarto del miocardio acuto e quindi eleggibili per il trattamento con statine secondo le linee guida internazionali, sono stati randomizzati a ricevere simvastatina 20 mg/die (4.449) o atorvastatina 80 mg/die (4.439).

⁽¹⁾CIRFF, Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli Federico II

Corresponding author
Simona de Portu
sdeportu@unina.it

Variabili	DRG [8]	Costi unitari (€)
Infarto miocardico non fatale	121,122*	4.186,78
Arresto cardiaco con rianimazione	129	4.040,76
Rivascolarizzazioni coronariche	106,107,112*	7.895,66
Angina instabile	140	2.179,45
Ictus fatale e non fatale	14	3.926,62
Insufficienza cardiaca congestizia non fatale	127	3.091,51
Malattie vascolari periferiche	130,131*	2.961,18
Simvastatina 20 mg		0,39
Simvastatina 40 mg		0,61
Atorvastatina (40 mg/80 mg)		1,56**

Tabella I
Costi unitari

* Media ponderata per la frequenza di ospedalizzazioni come risulta dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO 2004)[9]

**Flat price sul prezzo di atorvastatina 40 mg

L'end-point primario dello studio è stato il tempo all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte coronarica, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o arresto cardiaco non fatale [1].

La valutazione economica si è basata su un'analisi di costo/efficacia [2,3], condotta confrontando le conseguenze economiche e cliniche degli schemi terapeutici adottati nello studio IDEAL, e cioè dosi elevate di atorvastatina (80 mg/die) *versus* terapia standard con simvastatina (20 mg/die). Tale analisi rappresenta una revisione di quella già condotta da Menditto et al. [4] alla luce dei cambiamenti avvenuti in termini di prezzi e tariffe.

L'analisi è stata eseguita secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano adottando il profilo temporale dello studio IDEAL che indica 4,8 anni di follow-up mediano.

Tutte le analisi sono riferite ad ipotetiche coorti di 1.000 pazienti [5,6].

È stato inoltre calcolato il rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) come rapporto tra la differenza nei costi delle due alternative in relazione alla differenza di efficacia. L'ICER è espresso come costo per paziente libero da evento.

Effetti

Gli effetti sono stati identificati, misurati e quantificati in base alle evidenze dello studio IDEAL, ed espressi come numero di eventi evitati.

Costi

Coerentemente con la prospettiva d'analisi, sono stati identificati, misurati e quantificati i costi diretti sanitari.

Per il calcolo del costo della terapia farmacologica si è utilizzato lo schema terapeutico seguito nello studio IDEAL, che dopo il consulto con il dietologo, prevedeva

la randomizzazione dei pazienti che avevano soddisfatto i criteri di inclusione in due gruppi, uno ricevente 20 mg/die di simvastatina e l'altro 80 mg/die di atorvastatina. Se dopo 24 settimane di follow-up i pazienti del primo gruppo presentavano un livello totale di colesterolo nel sangue superiore a 190 mg/dl, la dose di simvastatina veniva raddoppiata a 40 mg/die; il dosaggio di atorvastatina poteva al contrario essere ridotto a 40 mg/die a seguito della comparsa di eventi avversi. Alla fine dello studio simvastatina 40 mg/die era stata somministrata a 1.034 pazienti (il 23%), mentre tra i pazienti randomizzati a ricevere atorvastatina 80 mg/die, 587 pazienti (il 13%) hanno ridotto la dose a 40 mg/die.

Alla fine del periodo di follow-up il 14% nel gruppo con atorvastatina e il 7% nel gruppo con simvastatina ha interrotto il trattamento in modo definitivo [1].

Il costo della terapia farmacologica è stato calcolato sulla base della dose giornaliera e della durata del trattamento, utilizzando il prezzo di cessione all'SSN dei farmaci [7].

Coerentemente con la prospettiva adottata i costi delle ospedalizzazioni sono stati calcolati sulla base delle tariffe ospedaliere associate ai DRG (*Diagnosis Related Group*) [8]. Le tariffe associate ad ogni evento clinico sono riportate in Tabella I. In relazione alla gravità dello stato di salute del paziente alla dimissione potrebbero esistere più tariffe associate a quel tipo di evento clinico, come per esempio nel caso della rivascolarizzazione: in tal caso, poiché dati sulla gravità non erano disponibili, si è utilizzato il costo medio pesato per la frequenza di evento, in accordo con le più recenti informazioni disponibili sui ricoveri ospedalieri in Italia [9].

Sempre a causa della mancanza di informazioni dettagliate a riguardo, non sono stati considerati nell'analisi i costi associati agli eventi avversi da farmaco.

Variabili	Simvastatina *		Atorvastatina*		Differenza*
	Numero	Costi totali	Numero	Costi totali	
Infarto miocardico non fatale	72	284.392,22	60	236.993,52	-47.398,70
Arresto cardiaco con rianimazione	2	7.624,27	2	7.624,27	0
Rivascolarizzazioni coronariche	167	1.243.970,23	130	968.360,06	-275.610,17
Angina instabile	53	108.975,25	44	90.470,02	-18.505,23
Ictus fatale e non fatale	39	144.473,62	34	125.951,36	-18.522,26
Insufficienza cardiaca congestizia non fatale	28	81.664,59	22	64.165,03	-17.499,55
Malattie vascolari periferiche	38	106.158,24	29	81.015,50	-25.142,74
Eventi cardiovascolari	308		265		
Costi totali per ospedalizzazioni		1.977.258,42		1.574.579,76	-402.678,66
Costo terapia farmacologica		663.347,58		2.406.622,61	1.743.248,02
Costi totali		2.640.633,00		3.981.202,37	1.340.569,36
Costo per evento evitato					31.176,03

Tabella II

Analisi di costo/efficacia (valori attualizzati al 3%)

* Dati riferiti ad una ipotetica coorte di 1.000 soggetti

I costi oltre i primi 12 mesi sono stati scontati con un tasso del 3%; per semplicità, sono riportati solo i risultati scontati.

I costi sono espressi in Euro 2008.

Sensibilità

Al fine di determinare la solidità dell'analisi è stata condotta un'analisi di sensibilità sui principali parametri: prezzo dei farmaci ($\pm 10\%$), costi delle ospedalizzazioni e delle procedure ($\pm 10\%$). Un'ulteriore analisi di sensibilità è stata condotta sulle procedure di sconto facendo variare il tasso di sconto annuale dal 5% allo 0% [10-12].

RISULTATI

L'obiettivo dello studio IDEAL era di dimostrare come una strategia atta a ridurre il colesterolo possa produrre benefici in termini di riduzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari in pazienti con storia di infarto miocardico pregresso.

L'obiettivo primario di riduzione di eventi coronarici maggiori non ha raggiunto la significatività statistica, ma si sono comunque dimostrate, ad esempio, riduzioni significative nel numero di procedure di rivascolarizzazione.

La frequenza di eventi cardiovascolari maggiori, compreso l'ictus, si è ridotta nel gruppo che assumeva atorvastatina (HR 0,87; 95% CI 0,78-0,98; $p = 0,02$). Nello stesso modo si è verificata una riduzione del rischio di IMA, di qualsiasi evento coronarico e cardiovascolare in genere.

Il costo della terapia con simvastatina e atorvastatina nei 4,8 anni è stato rispettivamente di

circa 663.347 euro e di 2,4 milioni di euro per 1.000 pazienti. I costi totali delle ospedalizzazioni per eventi fatali e non è stato stimato pari a 1,98 milioni di euro nel gruppo trattato con simvastatina e pari a 1,57 milioni di euro nel gruppo trattato con atorvastatina (Tabella II).

Nel complesso, il costo per 1.000 pazienti trattati per un periodo di 4,8 anni è stato stimato pari a € 2.640.633 nel gruppo trattato con simvastatina e pari a € 3.981.202 nel gruppo trattato con atorvastatina, con un rapporto incrementale di costo/efficacia di 31.176,03 euro per paziente libero da evento (Tabella II).

Si è osservata una variazione del rapporto incrementale al variare del costo dei farmaci e delle ospedalizzazioni del $\pm 10\%$ (Tabella III). L'ICER varia da € 25.579,23 a € 36.772,83 per evento evitato al variare del costo giornaliero di atorvastatina; quando invece si applica una variazione ai costi delle ospedalizzazioni l'ICER varia da € 32.112,49 a € 30.239,57.

DISCUSSIONE

La presente valutazione economica mostra come il trattamento con elevate dosi di atorvastatina porta ad una riduzione dei costi diretti a carico dell'SSN pari a 402.678,66 euro, anche se

Descrizione	Risultati (€)	Variazione %
Prezzo atorvastatina $\pm 10\%$	25.579,23 - 36.772,83	$\pm 17,95\%$
Costo ospedalizzazioni $\pm 10\%$	32.112,49 - 30.239,57	$\pm 3,00\%$

Tabella III

Analisi di sensibilità

questa riduzione non supera il costo addizionale dovuto al trattamento con atorvastatina.

Il risparmio in termini di costo per ospedalizzazione nel gruppo trattato con atorvastatina è da attribuirsi maggiormente ad una riduzione nell'incidenza delle procedure di rivascularizzazione, come l'angioplastica coronarica (PTCA) e il bypass coronario (CABG).

Lo studio presenta potenziali limitazioni: una di queste è rappresentata dal fatto che non sono tenuti in considerazione i costi legati alla gestione del paziente non in regime di ricovero, quali ad esempio l'assistenza domiciliare.

Una seconda limitazione è rappresentata dal fatto che le conseguenze indirette di un evento cardiovascolare, quali la perdita o il guadagno di produttività, o conseguenze intangibili, quali la compromissione della qualità di vita associata allo stato di salute, non sono state incluse. Il motivo è legato al fatto che queste informazioni non erano a nostra disposizione. Sarebbe comunque interessante valutare come la terapia con statine possa influenzare la produttività dei pazienti. Si ipotizza che i pazienti in trattamento con simvastatina abbiano subito una maggiore

riduzione nella capacità lavorativa a causa delle più frequenti ospedalizzazioni. Per questo motivo l'introduzione nella valutazione economica anche dei costi indiretti potrebbe portare ad un aumento dei benefici economici derivanti dall'utilizzo di dosi elevate di atorvastatina.

È anche interessante notare che il costo della terapia farmacologica è stato probabilmente sovrastimato. Infatti, per mancanza di informazioni relative alla durata del ricovero, non è stato possibile tenere in considerazione il fatto che il costo della terapia farmacologica è compreso nelle tariffe DRG per il periodo della durata del ricovero; perciò una parte dei costi relativi alla terapia è stata quantificata due volte.

La conoscenza degli effetti non solo clinici, ma anche economici che derivano dall'utilizzo di queste strategie terapeutiche può essere di aiuto al fine di una allocazione più razionale delle risorse.

DISCLOSURE

Il presente studio è stato supportato da Pfizer Italia srl.

BIBLIOGRAFIA

1. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. 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
2. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21
3. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997
4. Menditto E, Citarella A. Valutazione economica dello studio IDEAL. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2007; 8 (Suppl 2): 23-26
5. Mantovani LG, Belisari A, Dobrilla G. Valutazione economica del lansoprazolo nel trattamento dei pazienti affetti da malattia da reflusso esofageo. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 1999; 1: 43-51
6. Scalone L, Mantovani LG. Valutazione economica della terapia con lisinopril ad alto verso basso dosaggio nel trattamento dei soggetti con scompenso cardiaco cronico. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2002; 4: 45-55
7. L'informatore farmaceutico. Milano: OEMF, 2008
8. Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. "Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera". Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006
9. <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>
10. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ* 1994; 3: 95-104
11. Garattini L, Grilli R, Scopelliti D, Mantovani L. A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 1-6
12. Capri S, Ceci A, Terranova L, Merlo F, Mantovani LG. Guidelines for economic evaluation in Italy: recommendation from the Italian group of pharmacoeconomic studies. *Drug Inf J* 2001; 35: 189-201