

Valutazione farmacoeconomica dell'utilizzo di valsartan nella terapia dello scompenso cardiaco in Italia



Sergio Iannazzo ⁽¹⁾, Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾, Orietta Zaniolo ⁽¹⁾

ABSTRACT

Objective: to evaluate pharmacoeconomic implications of the use of valsartan, an angiotensin II antagonist in addition to standard therapy for the treatment of chronic congestive heart failure (CHF).

Methods: the study was conducted performing cost-utility and budget impact (B.I.) analyses by means of a cohort simulation based on a probabilistic Markov model and projecting 23-months follow-up results in the Val-HeFT trial study over a 10-years time horizon. The model included four states (class NYHA I, II and III and death), and had a cycle of 1 year. Two probabilistic simulations (varying first patients parameters and after model parameters) were performed using WinBUGS, a software for bayesian analysis. The distributions of patients parameters (sex, age, use of ACE inhibitors) corresponding to Val-HeFT inclusion criteria in the simulated population were derived from the Italian CHF patients population. Individual mortality was derived from general mortality by adjusting with a NYHA state-specific HR, and the probability of changing NYHA class from Val-HeFT. Costs were calculated in the perspective of the Italian NHS and account for drugs and CHF hospitalizations. Quality of life weights were obtained by elaborating published HRQoL data of CHF patients. A 3.5% annual discount rate was applied; probabilistic sensitivity analysis was performed on each parameter using original-source 95% CI, or a $\pm 10\%$ range where it was unavailable.

Results: in the 10 years horizon, patients were estimated to live an average of 4.4 years or 3.2 QALYs, with slight increases in the valsartan group. In this group, hospitalizations are predicted to be sensitively reduced and overall costs decreased by about 500 €/pz. In subgroup analysis, valsartan loses dominance in NYHAII and ACE-using patients, for which ICURs are 17,330 and 27,000 €/QALY, respectively. B.I. analysis predicts a saving of about 172 millions €.

Conclusions: valsartan in addition to standard therapy is predicted to be a cost/effective strategy for Italian patients with mild-to-severe CHF and cost-saving from the perspective of the NHS.

Keywords: valsartan, chronic congestive heart failure, cost-utility, budget impact, Italy
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(3): 125-135

INTRODUZIONE

La regolazione di gittata cardiaca, ritorno venoso e distribuzione del flusso di sangue ai tessuti è complessa e sotto il controllo di fattori cardiaci, vascolari, renali e di sostanze ad azione neuro-ormonale.

Questi meccanismi sono in grado di far fronte ad aumenti del fabbisogno e/o a riduzione dell'efficienza cardiaca con una serie di risposte compensatorie. Tuttavia, se la causa dello squilibrio non viene rimossa, come avviene in gran parte delle cardiopatie che compromettono la funzionalità dei ventricoli destro o sinistro e nella patologia ipertensiva cronica, nel lungo termine tali adattamenti compensatori, pur non risultando sufficienti, cronicizzano e si assiste al caratteristico pattern di risposte cardiache (rimodellamento del miocardio), emodinamiche

(vasocostrizione, ipertensione), renali (ritenzione di liquidi) e neuro-ormonali responsabile delle manifestazioni cliniche del paziente con scompenso cardiaco.

Le principali linee guida per il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco [1-3] raccomandano come terapia di prima linea la somministrazione di ACE-inibitori, o di antagonisti dei recettori per l'angiotensina II nel caso in cui i primi non siano tollerati, per pazienti con LVEF (frazione di eiezione ventricolare sinistra) ridotta (<40-45%), indipendentemente dalla presenza di sintomi. In presenza di edema polmonare o periferico è inoltre raccomandata l'associazione con terapia diuretica e l'aggiunta di betabloccante nei pazienti con scompenso sintomatico di classe NYHA (*New York Heart Association*) II-IV (Tabella I).

⁽¹⁾AdRes Health
Economics & Outcomes
Research, Torino

Corresponding author

Sergio Iannazzo
s.iannazzo@advancedresearch.it



Classe	Descrizione
NYHA I	Pazienti cardiopatici ma senza alcuna limitazione dell'attività fisica o che comunque possono svolgere senza alcun disturbo la loro attività ordinaria
NYHA II	Pazienti con lieve limitazione dell'attività fisica che accusano sintomi (dispnea, dolore anginoso, palpitazione, affaticamento) soltanto dopo un'attività superiore a quella ordinaria
NYHA III	Pazienti con marcata limitazione dell'attività fisica, che non hanno disturbi solo a riposo, ma che accusano disturbi anche dopo lievi gradi di attività ordinaria
NYHA IV	Pazienti incapaci di qualunque attività fisica che accusano disturbi anche a riposo

Tabella I
Classificazione New York Heart Association

La somministrazione di glicosidi cardiaci è indicata in pazienti con fibrillazione atriale; l'associazione di ACE-inibitore e di antagonista dei recettori per l'angiotensina II è invece indicata nei pazienti con sintomatologia persistente nonostante l'adozione della strategia terapeutica raccomandata. Fra gli antagonisti dei recettori per l'angiotensina II, valsartan ha dimostrato, in grandi trial randomizzati in doppio cieco, di essere efficace nella riduzione della morbilità cardiovascolare dei soggetti con scompenso cardiaco congestizio. Nel trial randomizzato Val-HeFT (*Valsartan in Heart Failure Trial*) [4, 5], condotto su un totale di 5.010 pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II, III o IV, valsartan ha significativamente ridotto il numero di pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca rispetto a placebo (entrambi in aggiunta alla terapia standard per lo scompenso); il farmaco ha inoltre migliorato la distribuzione dei pazienti nelle classi NYHA, la frazione di eiezione ventricolare, diversi segni e sintomi correlati allo scompenso cardiaco e la qualità di vita dei pazienti, sempre rispetto a placebo.

Dal punto di vista farmacoeconomico il costo del farmaco potrebbe, quindi, essere compensato dalla riduzione dei ricoveri e dal guadagno in termini di qualità e durata della vita residua. Appare, infatti, chiaro come in tutti i paesi sviluppati i costi relativi ai ricoveri ospedalieri rappresentino la quota più rilevante nella spesa per la gestione della malattia. In Italia, in particolare, non esistono dati epidemiologici e di consumo di risorse per lo scompenso cardiaco su scala nazionale, ma l'analisi integrata sui database amministrativi di Marche, Friuli Venezia Giulia, Sicilia, Basilicata, della Provincia Autonoma di Bolzano e di due ASL lombarde, Pavia e Monza, pubblicata in una recente *Consensus Conference* patrocinata dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) [1], ha riportato come, in media, circa l'80% dei costi dello scompenso cardiaco siano riconducibili ai ricoveri ospedalieri.

Nonostante la chiara rilevanza economica del problema dello scompenso cardiaco (respon-

sabile dell'1-2% della spesa sanitaria totale nei paesi industrializzati), le analisi pubblicate per studiare il profilo farmacoeconomico dei differenti trattamenti sono relativamente poche; in particolare solo due hanno riguardato il valsartan [6, 7]. Il primo studio [6] ha esaminato il costo sanitario dei pazienti arruolati nel Val-HeFT, rivelando un costo medio per paziente di \$ 9.008 nel gruppo valsartan e di \$ 8.464 nel gruppo placebo durante i 23 mesi dello studio. In altri termini, l'incremento di costo dovuto al farmaco è quasi compensato (differenza media di \$ 545) dal risparmio legato ai ricoveri ospedalieri nei 23 mesi del trial.

Il secondo studio [7] rappresenta l'unico tentativo di estrapolazione dei risultati del Val-HeFT nel medio termine, e su un campione della popolazione generale, disponibile in letteratura. Si tratta di un'analisi di impatto sul budget di un ipotetico piano sanitario americano che valuta il trattamento con valsartan in aggiunta al trattamento standard nella coorte di pazienti con scompenso cardiaco che non assume ACE-inibitori. I risultati di questa analisi non sono direttamente trasferibili alla realtà italiana e, inoltre, sono limitati al sottogruppo di pazienti non in terapia con ACE-inibitori, ma forniscono un'importante indicazione, rivelando, per una coorte di 1.207 pazienti, un risparmio complessivo di oltre \$ 675.000 all'anno ottenibile grazie al farmaco.

Scopo del presente studio è la valutazione farmacoeconomica dell'uso di valsartan in aggiunta al trattamento standard, rispetto a quest'ultimo da solo, nella terapia dello scompenso cardiaco in Italia. La valutazione è stata condotta mediante l'analisi di costo-utilità e di impatto sul budget del servizio sanitario nazionale e regionale per tramite di un modello di simulazione farmacoeconomica che permette la proiezione sulla popolazione italiana e nel medio-lungo termine (10 anni) dei risultati dello studio Val-HeFT.

MATERIALI E METODI

Struttura e tipo di simulazione

La tecnica che abbiamo adottato per lo sviluppo del modello di simulazione farmacoeconomica è stata quella della catena di Markov. I modelli di Markov sono caratterizzati da un insieme di stati che nel loro complesso descrivono in maniera esauriente gli aspetti principali della patologia che si intende simulare. La coorte di pazienti della simulazione viene inizialmente distribuita tra gli stati e l'evoluzione temporale di questa distribuzione, funzione delle probabilità di transizione tra gli stati, permette la simulazione del decorso della patologia. Mediante i modelli di Markov è possibile ottenere due livelli di simulazione: la simulazione deterministica (o *cohort simulation* o di primo livello) e la simulazione probabilistica (o simulazione

Monte Carlo o di secondo livello). Nel primo caso si calcola sostanzialmente la media della distribuzione dei pazienti tra gli stati. Figurativamente è come se l'intera coorte fosse fatta transitare contemporaneamente attraverso il modello di simulazione, da cui la definizione di *cohort simulation*. Nel secondo caso si può effettuare un calcolo probabilistico che può tenere in considerazione:

- l'incertezza sulle caratteristiche del paziente, che rappresenta l'effettiva eterogeneità dei soggetti;
- l'incertezza sui parametri del modello, che rappresenta l'incertezza cognitiva sui valori tratti da misurazioni sperimentali;
- l'incertezza intrinseca, legata alla naturale casualità degli eventi.

Nella realtà la definizione di modelli di Markov probabilistici in grado di considerare contemporaneamente tutti e tre i livelli di incertezza descritti è un compito arduo, se non impossibile, a meno di non considerare modelli molto semplici. La nostra opinione in merito è che per lo sviluppo di modelli completamente probabilistici sia conveniente passare a tecniche di modellizzazione più sofisticate e potenti, quale ad esempio la *Discrete Event Simulation* (DES) [8].

Il nostro modello è basato su di una catena di Markov con 4 stati, corrispondenti alle categorie II, III e IV della classificazione sintomatologica NYHA, oltre allo stato di morte (Figura 1). Ad ogni unità di tempo della simulazione (il cosiddetto ciclo) ogni paziente ha la possibilità di peggiorare o migliorare il proprio stato e dunque di passare rispettivamente allo stato NYHA successivo o precedente, oppure di rimanere nello stato attuale o infine di morire. Per semplicità di rappresentazione è stata esclusa la possibilità di miglioramenti o peggioramenti repentini e il conseguente salto di stato all'interno dello stesso ciclo. Il ciclo della simulazione è di un mese. L'orizzonte temporale della simulazione è di 10 anni.

Data la già citata complessità di gestione di modelli di Markov puramente probabilistici, abbiamo scelto di valutare separatamente i primi due livelli di incertezza, dapprima effettuando il calcolo probabilistico a livello del paziente e, in seguito, sviluppando l'analisi di sensibilità probabilistica sui parametri del modello. La simulazione a livello paziente consente di definire le caratteristiche individuali di ogni soggetto in grado di influenzare i parametri del modello come le probabilità di transizione, i costi, la sopravvivenza e la qualità di vita. Nel nostro modello ogni paziente è caratterizzato da:

- sesso;
- età (iniziale);
- utilizzo di ACE-inibitori (ACEi).

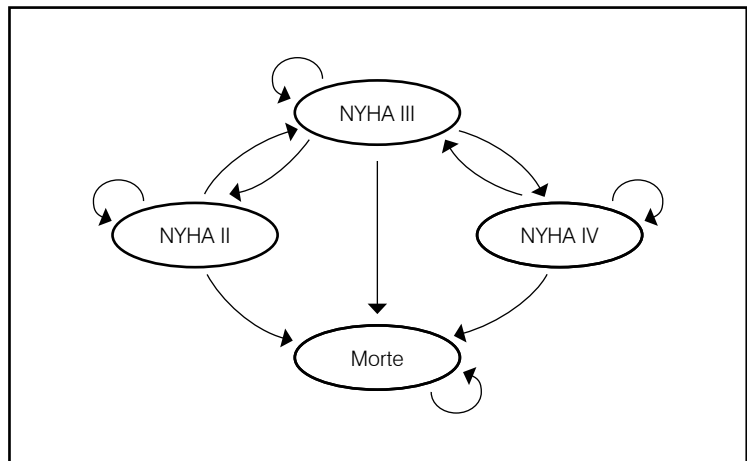


Figura 1
Schema della catena di Markov

Nel corso della simulazione la prima e terza caratteristica rimangono immutate mentre l'età aumenta naturalmente con il tempo.

Il modello è stato definito con l'ausilio del software WinBUGS (versione 1.4.3) un ambiente di calcolo statistico bayesiano sviluppato presso il Medical Research Council, Cambridge, UK e l'Imperial College, Londra, UK. Il programma è scaricabile da Internet all'indirizzo <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml> ed è liberamente utilizzabile, previa registrazione. WinBUGS rappresenta un *tool* molto potente per analizzare e modellizzare problemi complessi all'interno della teoria statistica bayesiana. Recentemente è stato mostrato [9, 10] come il suo efficiente e flessibile linguaggio di programmazione possa essere sfruttato per realizzare modelli di Markov probabilistici, definiti da alcuni autori come *comprehensive decision analytical models* [11, 12].

Infine, nella definizione del modello, nella sua struttura e nelle assunzioni, ci siamo attenuti alle linee guida internazionali riconosciute, pubblicate dall'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) [13].

Efficacia del trattamento

L'analisi economica è stata eseguita confrontando gli esiti della simulazione del trattamento di un'identica coorte di pazienti con valsartan in aggiunta al trattamento standard (gruppo valsartan) con quelli del solo trattamento standard (gruppo placebo). L'efficacia del trattamento è derivata dai risultati dello studio Val-HeFT, il quale ha registrato un *follow-up* medio di circa 23 mesi. Per questa ragione abbiamo stabilito di considerare che i pazienti siano trattati solo per i primi 23 mesi della simulazione. Per i mesi successivi, fino al raggiungimento dell'orizzonte temporale stabilito dei 10 anni, si è fatta l'assunzione che l'efficacia del trattamento sia nulla. Di conseguenza tutti

	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Valsartan	0,012255	0,014809	0,16117
Placebo	0,015797	0,019072	0,163816

Tabella II

Probabilità mensile di ricovero per scompenso cardiaco acuto per classe NYHA. Elaborazione sulla base dei dati Val-HeFT

i parametri del modello sono identici per i due gruppi dal ciclo 24 in avanti.

Nel modello il farmaco manifesta la sua efficacia sia in termini di miglioramento dei sintomi della patologia, e dunque influenza le probabilità di transizione tra gli stati, sia in termini di riduzione della probabilità di ospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto. Non abbiamo considerato alcun effetto sulla mortalità dei pazienti in quanto le differenze di frequenza di morte per tutte le cause nel Val-HeFT non sono risultate significative.

Probabilità di transizione

Le probabilità di transizione nel modello rappresentano sia la mortalità dei pazienti sia la probabilità che si verifichi, a ogni istante di tempo, un miglioramento o peggioramento della loro condizione clinica.

La determinazione della mortalità è basata sull'assunto che in pazienti con scompenso cardiaco classificato allo stadio NYHA I essa sia equivalente a quella della popolazione generale. Questo comporta una leggera sottostima della mortalità in pazienti che sono pur sempre cardiopatici anche se presentano sintomi leggeri.

Sottogruppi	Valsartan	Placebo
Tutti	0,30	0,36
Maschi	0,30	0,36
rischio relativo	1,000	1,000
Femmine	0,29	0,37
rischio relativo	0,967	1,028
Età ≥ 65	0,35	0,42
rischio relativo	1,167	1,167
Età < 65	0,26	0,31
rischio relativo	0,867	0,861
ACEi +	0,31	0,35
rischio relativo	1,033	0,972
ACEi -	0,18	0,51
rischio relativo	0,600	1,417

Tabella III

Numero di ricoveri/paziente/anno per scompenso cardiaco acuto e rischio relativo nei sottogruppi dello studio Val-HeFT.

ACEi + = pazienti che assumono ACE-inibitori;

ACEi - = pazienti che non assumono ACE-inibitori

Dall'analisi dei dati raccolti nel database IN-CHF, promosso dall'ANMCO [14] è emerso che i pazienti negli stadi NYHA II, III e IV presentano un rischio relativo di morte (rispetto a NYHA I) pari rispettivamente a 2,14, a 3,77 e a 5,54.

Di conseguenza la probabilità di morte per entrambi i gruppi ad ogni ciclo è ottenuta come funzione di sesso ed età dalle tavole di mortalità della popolazione generale italiana [15], moltiplicata per il rischio relativo corrispondente allo stato.

Le probabilità di transizione tra gli stati NYHA sono state ricavate dal Val-HeFT: i pazienti hanno sperimentato un tasso di miglioramento della classificazione NYHA più alto nel gruppo valsartan rispetto al gruppo placebo (23,1% vs. 20,7%) e un tasso di peggioramento più basso (10,1% vs. 12,8%). Le probabilità di transizione ricavate sono state mantenute costanti nel tempo della simulazione.

Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco acuto

Il calcolo delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco è basato sui dati di ricovero per scompenso registrati dai pazienti dello studio Val-HeFT e pubblicati nel *paper* di Carson e colleghi [5]. In media sono stati registrati 0,3 ricoveri per paziente per anno nel gruppo valsartan e 0,36 nel gruppo placebo. I dati hanno presentato una significativa variabilità quando analizzati per sottogruppi definiti per sesso, età, classe NYHA e assunzione di ACEi.

La probabilità base per stato del modello è stata ricavata dal numero di eventi registrato nel trial stratificato per classe NYHA (aggiustato per la sopravvivenza del trial) (Tabella II).

Alla probabilità base sono applicati dei fattori di rischio relativo dipendenti da sesso (M, F), età (< 65, ≥65 anni) e uso di ACEi del paziente che viene simulato. Questi fattori sono stati ricavati dal rapporto tra le frequenze relative registrate nel trial all'interno dei sottogruppi (Tabella III).

Il meccanismo di calcolo delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco così ottenuto è stato successivamente validato con la seguente procedura:

- abbiamo sviluppato una simulazione con il modello su una popolazione con le caratteristiche di base del Val-HeFT (2.511 pazienti di cui 2.007 maschi e 2.326 facenti uso di ACEi, età media 62,4 anni per il gruppo valsartan; 2.499 pazienti di cui 2.000 maschi e 2.318 facenti uso di ACEi, età media 63 anni per il gruppo placebo);
- abbiamo distribuito la popolazione iniziale negli stati NYHA come da caratteristiche base del trial;

- abbiamo utilizzato la mortalità registrata nel Val-HeFT.

Il calcolo del modello in queste condizioni ha restituito un numero di ospedalizzazioni per scompenso con una differenza compresa tra -0,5% e 1,2% rispetto al numero effettivamente registrato nel trial (923 ospedalizzazioni nel gruppo valsartan; 1.189 nel gruppo placebo).

Qualità della vita

I pesi di utilità associati a ciascuno stato del modello di Markov per il calcolo della qualità di vita, misurata in QALY (*Quality Adjusted Life Years*), sono stati ricavati a partire dai dati pubblicati da Hobbs e colleghi [16], basati sulla quota di pazienti che avevano compilato il questionario SF-36 in un ampio studio di popolazione inglese (ECHOES) finalizzato alla rilevazione della prevalenza dello scompenso e della disfunzione ventricolare sistolica sinistra nella popolazione generale [17].

Le conclusioni di questo studio sono state che la patologia impatta tutti i domini della qualità di vita e non solo gli aspetti di funzionalità fisica. A partire dai punteggi medi delle sezioni del questionario SF-36, stratificate per classe NYHA, è stato possibile calcolare i pesi di utilità da applicare al nostro modello di Markov. Dapprima abbiamo convertito i punteggi, originariamente espressi nella scala da 0 a 100, in punteggi normalizzati sulla base della media della popolazione americana [18] (dati 1998). In seguito abbiamo applicato il modello di regressione proposto da Nichol e colleghi [19] per calcolare le utilità. Detto modello è stato elaborato mediante l'analisi della correlazione tra i punteggi normalizzati dell'SF-36 e gli indici di utilità registrati in un campione (6.921 pazienti, dati raccolti dal 1992 al 1995) di soggetti assicurati da una delle principali società americane (Southern California Kaiser Permanente).

Infine, in corrispondenza di ogni ricovero per scompenso cardiaco, abbiamo ipotizzato che la qualità della vita del paziente in questione subisca una diminuzione. In assenza di studi pubblicati in grado di quantificare questo aspetto, abbiamo stimato che ogni ricovero determini una riduzione del 10% della qualità di vita per il mese successivo allo stesso.

Costi

I costi sono stati valutati nella prospettiva del SSN e comprendono il costo del farmaco e il costo legato ai ricoveri per scompenso cardiaco acuto.

Il costo del farmaco è stato calcolato con il prezzo massimo al SSN [20] della confezione 28 cpr 160 mg e la dose media registrata nello studio Val-HeFT (254 mg/die) (Tabella V).

Gli eventi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco sono stati valorizzati con la ta-

	Utilità: correlazione in funzione dell'età	Esempio (età=74 anni)
NYHA II	0,81355 - 0,0006*età	0,769
NYHA III	0,74984 - 0,0006*età	0,705
NYHA IV	0,67958 - 0,0006*età	0,635

Tabella IV

Pesi di utilità, in funzione dell'età del paziente simulato, impiegati nel modello di Markov. È esemplificato il calcolo della correlazione per un paziente di 74 anni

Confezione	Costo SSN (€)	Costo/die (€)	Costo/mese (€)
14 cpr 40 mg	8,80	3,99	121,41
28 cpr 80 mg	22,00	2,49	75,88
28 cpr 160 mg	27,63	1,57	47,65

Tabella V

Prezzi delle confezioni in commercio e costo/mese di terapia

riffa DRG 127 [21] stabilita a livello nazionale e pari a € 3.091,51. A questo importo è stata aggiunta una stima approssimata di costi legati alle *sequelae* del ricovero, pari a circa € 1.200 per paziente e comprendente farmaci, visite ed esami. Questa stima è basata sulla rilevazione dei costi emergenti in pazienti con scompenso dopo una prima ospedalizzazione, eseguita da Morsanutto e colleghi [22] sulla base dei dati registrati nel database del SSR del Friuli Venezia Giulia.

Per l'attualizzazione dei risultati è stato applicato il tasso di sconto del 3,5% annuo sia per costi che per i benefici futuri, come suggerito dalle linee guida NICE [23].

Popolazione simulata

La coorte utilizzata per la simulazione con il nostro modello è stata definita in modo da essere rappresentativa della popolazione italiana con scompenso cardiaco. Per omogeneità con i criteri di arruolamento del Val-HeFT si è ristretto il campo ai soggetti con età superiore ai 45 anni e bassa frazione di eiezione ventricolare (LVEF < 40%).

Il calcolo è stato eseguito a partire dalla popolazione residente italiana per fasce d'età [24] (Tabella VI).

Allo stato presente non esistono in letteratura studi di popolazione specifici che permettano di definire la prevalenza dello scompenso

Età	45-54	55-64	65-74	75-84	85+
Maschi	3.875.248	3.419.602	2.826.189	1.633.946	361.832
Femmine	3.956.483	3.627.854	3.335.141	2.552.503	882.724

Tabella VI

Popolazione residente italiana al 1 gennaio 2006, per sesso e fascia d'età

Età	45-54 (%)	55-64 (%)	65-74 (%)	75-84 (%)	85+ (%)
Maschi	0,7	1,5	3,5	8,2	17,1
Femmine	0,3	0,8	1,8	6,0	13,7

Tabella VII

Prevalenza di scompenso cardiaco sulla popolazione generale italiana, per fasce d'età e sesso (dati derivati da database amministrativi di Marche, Friuli Venezia Giulia, Sicilia, Basilicata, della Provincia Autonoma di Bolzano e delle ASL di Pavia e Monza) [1]

Classe	Ripartizione ECHOES (%)	Ripartizione modello (%)
NYHA I	47	39,6%
NYHA II	36	30,3%
NYHA III	7	12,4%
NYHA IV	10	17,7%

Tabella VIII

Ripartizione secondo le classi NYHA dei pazienti prevalenti con scompenso cardiaco secondo lo studio ECHOES e ripartizione utilizzata nel modello di simulazione

in Italia. Per definire un dato di prevalenza per fascia d'età e sesso si è fatto uso dei dati pubblicati della *Consensus Conference* patrocinata dall'ANMCO [1], basati sui database amministrativi di quattro regioni, la Provincia Autonoma di Bolzano e due ASL lombarde per una popolazione residente totale pari a 10.365.901 soggetti (Tabella VII).

Il sottogruppo dei pazienti affetti da scompenso e con bassa frazione di eiezione ventricolare è stato calcolato applicando alle percentuali di prevalenza di Tabella VII l'ulteriore percentuale di 75,1%, risultante dal database IN-CHF.

Per stabilire la ripartizione in classi NYHA dei pazienti prevalenti abbiamo fatto uso dei dati registrati nel database IN-CHF, che aveva classificato il 69,9% di pazienti nelle classi I-II e il 30,1% nelle classi III-IV. Non avendo a disposizione i dati per classe, abbiamo suddiviso le percentuali aggregate proporzionalmente ai dati

Parametro	Valore medio	Distribuzione
Sesso	Probabilità di essere: - 49,88% maschio - 50,12% femmina	Binomiale
Età iniziale	Età iniziale in anni: - 74,8 maschi - 79,1 femmine	Normale
Uso di ACEi	Probabilità di: - 76,6% ACEi sì - 23,4% ACE no	Binomiale

Tabella IX

Distribuzioni utilizzate per la simulazione probabilistica a livello paziente

rilevati nel già citato studio inglese ECHOES (Tabella VIII).

Escludendo la classe NYHA I, ne risulta una popolazione complessiva di 339.489 soggetti con scompenso (classe NYHA II, III e IV) e LVEF < 40%, di cui 169.333 maschi (49,88%) con età media di 74,8 e 79,1 anni per maschi e femmine.

Infine, in accordo con quanto è emerso dall'analisi del database IN-CHF, si è stimato che il 76,6% di questi faccia uso di ACEi.

RISULTATI

I risultati sono stati calcolati con 30.000 iterazioni della simulazione probabilistica a livello paziente del modello in WinBUGS. Questo significa che ad ogni iterazione il modello ha "creato" un paziente con le sue caratteristiche di sesso, età iniziale e uso di ACEi, estraendo i parametri dalle distribuzioni le cui medie sono caratteristiche della popolazione italiana di scompensati descritta (Tabella IX).

La *performance* farmacoeconomica del trattamento di 23 mesi dello scompenso con valsartan è stata analizzata sia sotto il profilo dell'efficienza di allocazione delle risorse sanitarie, tramite l'analisi di costo-efficacia e costo-utilità, sia dal punto di vista dell'impatto complessivo sui costi di trattamento, con l'analisi di *budget impact*.

Analisi di costo-utilità

È stata analizzata la popolazione complessiva dei pazienti italiani con scompenso cardiaco e bassa frazione di eiezione ventricolare e le sottopopolazioni individuate in funzione dell'età iniziale (maggiore o minore di 65 anni), del sesso, dell'uso di ACEi e dello stato NYHA iniziale.

Nei 10 anni di orizzonte temporale della simulazione l'intera coorte ne vive in media 4,4, con un lieve incremento legato al trattamento con valsartan. Pesando gli anni per la qualità di vita ogni paziente ottiene in media circa 3,2 QALY. Gli incrementi dovuti al trattamento con valsartan sono lievi in quanto nel modello il farmaco non influenza direttamente la sopravvivenza né la qualità di vita dei pazienti, ma l'effetto è indiretto tramite la più alta probabilità di miglioramento dello stato NYHA e la riduzione dei ricoveri per scompenso acuto. L'efficacia del trattamento è più netta sulle ospedalizzazioni, dove la riduzione media è di circa il 10%. Questa determina la complessiva riduzione di costi: il trattamento con valsartan costa in media € 890 per paziente per l'acquisto del farmaco, ma permette un risparmio sul costo di ospedalizzazioni di circa € 1.398 per paziente (Tabella X). Dal punto di vista dell'analisi di costo-efficacia e costo-utilità il trattamento con valsartan in aggiunta al trattamento standard risulta dunque dominante rispetto a quest'ultimo da solo.

	Valsartan (IC 95%)	Placebo (IC 95%)	Differenze (IC 95%)
Anni di vita (LY/pz)	4,444 (0,887 - 7,807)	4,426 (0,881 - 7,800)	0,018 (0,004 - 0,025)
Anni ponderati per la qualità di vita (QALY/pz)	3,206 (0,636 - 5,669)	3,184 (0,632 - 5,650)	0,022 (0,005 - 0,035)
Ospedalizzazione per scompenso (ricoveri/pz)	3,078 (0,425 - 6,024)	3,421 (0,535 - 7,390)	0,344 (0,021 - 1,448)
Costi (€/pz)	12.490 (2.227 - 22.760)	13.000 (2.235 - 27.440)	-508 (-4.924 - 684)
Costo del farmaco	890 (448 - 1.049)	-	890 (448 - 1.049)
Costo dei ricoveri ospedalieri	11.600 (1.777 - 21.740)	13.000 (2.235 - 27.440)	-1.398 (-5.938 - -85)

Tabella X

Analisi di costo-utilità sulla popolazione complessiva di pazienti italiani con scompenso e bassa frazione di eiezione ventricolare (caso base)

LY = anni di vita;
Pz = paziente;
QALY = anni ponderati per la qualità di vita

Eseguito l'analisi di costo-utilità per sottogruppi il trattamento con valsartan risulta sempre dominante, eccetto nei sottogruppi di pazienti già in trattamento con ACEi e di pazienti in cui la patologia è meno grave (classe NYHA II). Per entrambi i gruppi il farmaco è risultato meno efficace che nella media, portando a valori di costo-utilità di 27.200 €/QALY e 17.330 €/QALY, rispettivamente (Tabella XI). Per l'interpretazione dei valori di costo-utilità incrementale è prassi consolidata fare riferimento alle soglie suggerite dal NICE. Secondo questa interpretazione sono considerati costo-efficaci i trattamenti al di sotto di 20.000 GBP/QALY, mentre per quelli compresi tra 20.000 e 30.000 GBP/QALY la costo-efficacia non è certa, ma deve essere supportata da ulteriori prove. Considerando un tasso di cambio approssimato di 1,4€ per GBP, la soglia di costo-

efficacia si situa a circa 28.000 €/QALY e non viene superata in alcuno dei sottogruppi.

Analisi di budget impact

L'analisi di impatto sul budget ci rivela quale potrebbe essere l'incremento o la riduzione di costi a carico del servizio sanitario nell'ipotesi del trattamento per 23 mesi di tutti i pazienti con scompenso cardiaco. L'analisi è stata condotta sia in prospettiva nazionale che in prospettiva regionale. Nel secondo caso è stata eseguita una simulazione per ognuna delle regioni ridefinendo la stima epidemiologica sulla base delle caratteristiche di sesso ed età della popolazione regionale. Inoltre è stato variato il costo legato ai ricoveri per scompenso cardiaco sulla base delle tariffe regionali per il DRG 127.

	Diff. anni di vita (LY/pz)	Diff. anni ponderati per la qualità (QALY/pz)	Diff. costi (€/pz)	CE (€/LY)	CU (€/QALY)
Pop. totale	0,018 (0,004 - 0,025)	0,022 (0,005 - 0,035)	-508 (-4.924 - 684)	dominante	dominante
Maschi	0,019 (0,005 - 0,025)	0,022 (0,005 - 0,035)	-333 (-4.439 - 685)	dominante	dominante
Femmine	0,018 (0,004 - 0,025)	0,022 (0,005 - 0,035)	-693 (-5.125 - 413)	dominante	dominante
Età < 65 anni	0,009 (0,003 - 0,019)	0,021 (0,016 - 0,030)	-457 (-3.833 - 639)	dominante	dominante
Età ≥ 65 anni	0,020 (0,008 - 0,025)	0,022 (0,008 - 0,035)	-480 (-4.683 - 685)	dominante	dominante
ACEi +	0,018 (0,004 - 0,025)	0,020 (0,005 - 0,026)	460 (131 - 684)	30.170 (9.680 - 84.230)	27.200 (6.017 - 73.880)
ACEi -	0,018 (0,004 - 0,025)	0,028 (0,008 - 0,036)	-3.702 (-5.233 - -1.381)	dominante	dominante
NYHA II	0,017 (0,004 - 0,024)	0,019 (0,006 - 0,026)	266 (-934 - 661)	19.420 (-75.670 - 100.400)	17.330 (-43.920 - 61.830)
NYHA III	0,027 (0,006 - 0,038)	0,031 (0,006 - 0,043)	-324 (-2.559 - 361)	dominante	dominante
NYHA IV	0,014 (0,002 - 0,020)	0,021 (0,002 - 0,048)	-1.963 (-13.430 - 1.050)	dominante	dominante

Tabella XI

Analisi di costo-utilità per sottogruppi di popolazione. Valori (IC95%).

ACEi - = pazienti che non assumono ACE-inibitori; ACEi + = pazienti che assumono ACE-inibitori;

CE = rapporto di costo-efficacia incrementale; CU = rapporto di costo-utilità incrementale;

LY = anni di vita; Pz = paziente; QALY = anni ponderati per la qualità di vita

	Valori (IC95%)
N. pazienti	339.489
Costo valsartan (milioni di Euro)	4.240 (756 – 7.727)
Costo del farmaco	302 (152 – 356)
Costo dei ricoveri ospedalieri	3.938 (603 – 7.380)
Costo placebo (milioni di Euro)	4.413 (759 – 9.316)
Costo del farmaco	-
Costo dei ricoveri ospedalieri	4.413 (759 - 9.316)
Differenza di costi (milioni di Euro)	-172 (-1.672 – 232)
Costo del farmaco	302 (152 – 356)
Costo dei ricoveri ospedalieri	-474 (-2.016 – -29)

Tabella XII

Analisi di impatto sul budget del SSN

Su scala nazionale il trattamento con valsartan porterebbe ad un incremento in 10 anni della spesa farmaceutica di circa 302 milioni di Euro e a una riduzione dei costi legati ai ricoveri per scompenso cardiaco di circa 474 milioni di Euro, per un risparmio complessivo di circa 172 milioni di Euro, corrispondente al 3,9% dei costi ospedalieri con il trattamento standard (Tabella XII).

Su scala regionale si evidenzia un certo scostamento rispetto alla media nazionale, principalmente in funzione delle differenti tariffe di rimborso per i ricoveri ospedalieri e, in misura minore, delle caratteristiche demografiche della popolazione residente (Figura 2).

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) [25] è stata condotta sul caso base che simula il

trattamento sull'intera popolazione di pazienti italiani con scompenso cardiaco. Sui parametri del modello è stata applicata una variazione simultanea nel range dato dall'intervallo di confidenza al 95% dove disponibile. Per i parametri il cui intervallo di confidenza non era disponibile dalla fonte originale dei dati si è applicata una variazione di ±10% (Tabella XIII).

I risultati della PSA sono stati presentati, secondo la prassi comunemente accettata [26], in forma di *scatterplot* sul piano della costo-utilità e come curve di costo-accettabilità (Figura 3).

La compattezza della nuvola di punti del grafico di dispersione indica una sostanziale robustezza dei risultati del modello. Tuttavia le frequenti oscillazioni intorno allo zero dell'incremento dei QALY determinano un punto di instabilità, dato che esso costituisce il denominatore del rapporto di costo-utilità incrementale (che evidentemente tende ad infinito quando il suo denominatore tende a zero). Questa instabilità si riflette nella curva di costo-accettabilità. La curva di costo-accettabilità è una rappresentazione grafica in cui si pone in ascissa la disponibilità a pagare (WTP) di un ipotetico decisore (ossia la soglia di costo-utilità considerata accettabile) e in ordinata la percentuale di iterazioni dell'analisi di sensibilità probabilistica in cui la costo-utilità calcolata risulta inferiore alla soglia. Dalla curva in Figura 4 emerge che l'affidabilità del giudizio di dominanza del trattamento con valsartan è di circa il 50%. Se invece si adotta la soglia di costo-utilità proposta dal NICE (convertita in Euro) di 30.000 € per QALY, il trattamento con valsartan risulterà costo-efficace in circa il 65% dei casi.

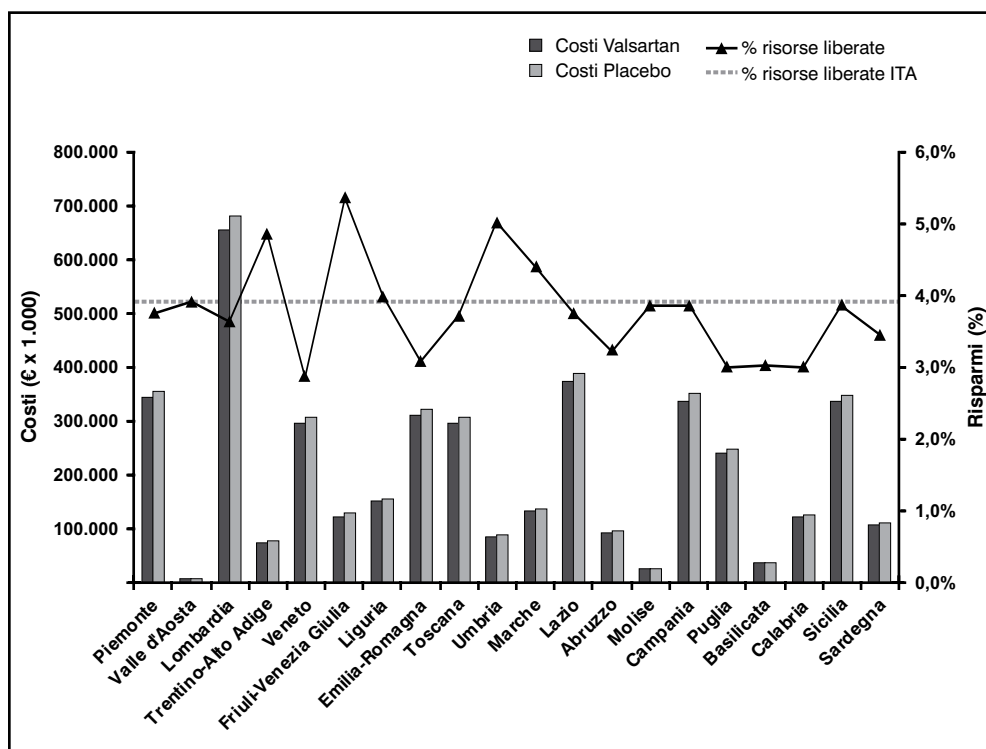


Figura 2
Costi complessivi su scala regionale del trattamento con valsartan in aggiunta al trattamento standard rispetto al trattamento standard da solo e risparmio di risorse sanitarie espresso come percentuale dei costi dei ricoveri ospedalieri con il trattamento standard (valore medio su scala nazionale 3,9%)

CONCLUSIONI

L'analisi condotta sull'orizzonte di 10 anni ha rivelato che il trattamento per 23 mesi con valsartan in aggiunta alla terapia standard dei pazienti italiani con scompenso cardiaco e bassa frazione di eiezione ventricolare è più efficace e meno costosa e, dunque, dominante

rispetto alla terapia standard da sola. Il risultato è confermato in tutti i sottogruppi della coorte considerata, eccetto nei sottogruppi di pazienti che fanno uso di ACEi e di iniziale classe NYHA II, per i quali il trattamento è comunque da considerarsi costo-efficace. L'analisi di sensibilità probabilistica ha confermato la robu-

Parametro	Valore medio	Range	Distribuzione
RR morte NYHA II vs. NYHA I	2,14	IC95% (1,33 – 3,44)	Gamma (16,6; 0,14)
RR morte NYHA III vs. NYHA I	3,77	IC95% (2,32 – 6,12)	Gamma (16,6; 0,24)
RR morte NYHA IV vs. NYHA I	5,54	IC95% (3,23 – 9,48)	Gamma (14; 0,43)
Probabilità mensile miglioramento stato NYHA			
<i>Gruppo valsartan</i>	0,011355	±10%	Beta (98,85; 8606,67)
<i>Gruppo placebo</i>	0,010033	±10%	Beta (98,99; 9766,79)
Probabilità mensile peggioramento stato NYHA			
<i>Gruppo valsartan</i>	0,004619	±10%	Beta (99,53; 21451,38)
<i>Gruppo placebo</i>	0,005937	±10%	Beta (99,40; 16642,16)
Probabilità base mensile di ricovero per scompenso			
<i>NYHA II gruppo valsartan</i>	0,012255	±10%	Beta (98,76; 7960,39)
<i>NYHA III gruppo valsartan</i>	0,014809	±10%	Beta (98,50; 6553,15)
<i>NYHA IV gruppo valsartan</i>	0,16117	±10%	Beta (83,72; 435,74)
<i>NYHA II gruppo placebo</i>	0,015797	±10%	Beta (98,40; 6130,85)
<i>NYHA III gruppo placebo</i>	0,019072	±10%	Beta (98,07; 5044,30)
<i>NYHA IV gruppo placebo</i>	0,163816	±10%	Beta (83,45; 425,99)
RR ricovero maschi			
<i>Gruppo valsartan</i>	1,0	±10%	Normale (1,0; 0,1)
<i>Gruppo placebo</i>	1,0	±10%	Normale (1,0; 0,1)
RR ricovero femmine			
<i>Gruppo valsartan</i>	0,967	±10%	Normale (0,97; 0,097)
<i>Gruppo placebo</i>	1,028	±10%	Normale (1,028; 0,103)
RR ricovero età ≥ 65 anni			
<i>Gruppo valsartan</i>	1,167	±10%	Normale (1,167; 0,117)
<i>Gruppo placebo</i>	1,167	±10%	Normale (1,167; 0,117)
RR ricovero età < 65 anni			
<i>Gruppo valsartan</i>	0,867	±10%	Normale (0,867; 0,087)
<i>Gruppo placebo</i>	0,861	±10%	Normale (0,861; 0,086)
RR ricovero			
<i>ACEi + gruppo valsartan</i>	1,033	±10%	Normale (1,033; 0,103)
<i>ACEi + gruppo placebo</i>	0,972	±10%	Normale (0,972; 0,097)
RR ricovero			
<i>ACEi - gruppo valsartan</i>	0,600	±10%	Normale (0,600; 0,060)
<i>ACEi - gruppo placebo</i>	1,417	±10%	Normale (1,417; 0,142)
Costo mensile del farmaco (€)	47,65	±10%	Gamma (100; 0,48)
Costo ricovero per scompenso + sequelae (€)	4.270,82	±10%	Gamma (100; 42,71)
Correlazione utilità in funzione dell'età			
<i>Parametro fisso NYHA II</i>	0,81355	±10%	Beta (17,83; 4,09)
<i>Parametro fisso NYHA III</i>	0,74984	±10%	Beta (24,27; 8,10)
<i>Parametro fisso NYHA IV</i>	0,67958	±10%	Beta (31,36; 14,79)
<i>Moltiplicatore età</i>	0,0006	±10%	Beta (99,94; 166465,73)
Riduzione qualità di vita mese successivo al ricovero	0, 1	±10%	Beta (89,90; 809,10)

Tabella XIII

Parametri del modello considerati per l'analisi di sensibilità probabilistica, range di variazione e distribuzione statistica utilizzata
ACEi + = pazienti che assumono ACE-inibitori; ACEi - = pazienti che non assumono ACE-inibitori

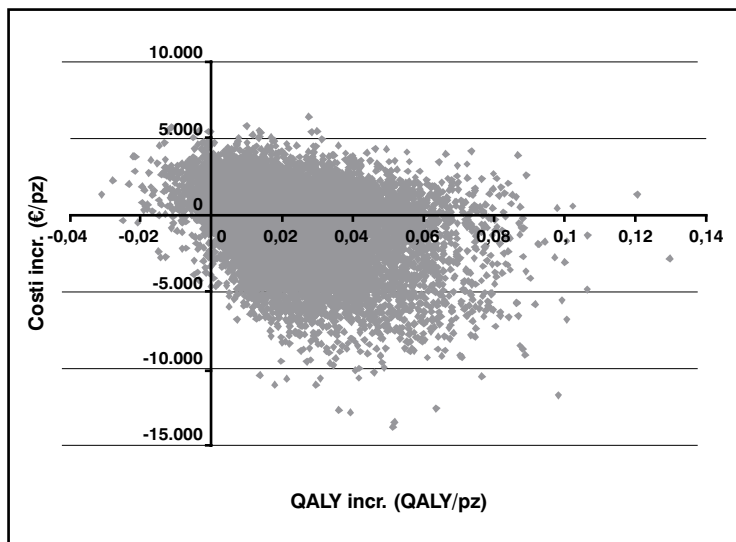


Figura 3
Grafico di dispersione dei risultati sul piano della costo-utilità delle 30.000 iterazioni dell'analisi di sensibilità probabilistica

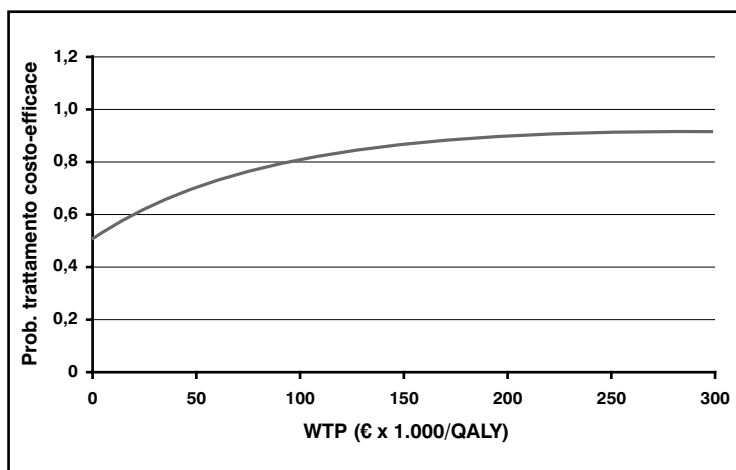


Figura 4
Curva di costo-accettabilità (CEAC) costruita sulle 30.000 iterazioni dell'analisi di sensibilità probabilistica

stezza di queste conclusioni, pur sottolineando la criticità legata all'instabilità del rapporto di costo-utilità incrementale.

Dal punto di vista dell'impatto sul budget del SSN, l'ipotetico trattamento di 23 mesi di tutti i pazienti italiani, secondo la stima epidemiologica condotta, porterebbe a un incremento in 10 anni della spesa farmaceutica di circa 302 milioni di Euro e a una riduzione dei costi legati ai ricoveri per scompenso cardiaco di circa 474 milioni di Euro, per un risparmio complessivo di circa 172 milioni di Euro, pari a circa il 3,9% dei costi dei ricoveri ospedalieri con il trattamento standard. L'analisi su scala regionale ha poi dimostrato che i risultati sono fortemente influenzati dalla tariffa applicata per il DRG 127, con i casi massimi delle regioni Friuli-Venezia Giulia e Umbria, dove il risparmio di costi ottenibile supera il 5% dei costi totali per ricoveri ospedalieri con il trattamento standard. Va comunque evidenziato che l'utilizzo delle tariffe DRG per l'analisi di impatto sul budget non è di per sé formalmente corretto, in quanto la tariffa di rimborso non rappresenta con esattezza il reale costo del ricovero, così come potrebbe emergere dalla contabilità analitica delle strutture ospedaliere, ma incorpora considerazioni di politica sanitaria dell'ente che la stabilisce. Tuttavia, non avendo a disposizione il dato reale, ci si affida al DRG come indicatore di quello che, verosimilmente, potrebbe essere il costo.

I risultati del nostro modello concordano con le conclusioni degli studi economici sull'impiego di valsartan già pubblicati nella letteratura internazionale [6, 7].

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato supportato da Novartis Farma Spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2005; 7
2. National Institute for Clinical Excellence. Chronic heart failure Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care 2003. Disponibile online <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG005>
3. The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. Update 2005. Disponibile online <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/26/22/2472>
4. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75
5. Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of valsartan on hospitalization: results from Val-HeFT. *J Card Fail* 2003; 9: 164-71
6. Reed SD, Friedman JY, Velazquez EJ, Gnanasakthy A, Califf RM, Schulmann KA. Multinational economic evaluation of valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2004; 148: 122-8

7. Smith DG, Cerulli A, Frech FH. Use of valsartan for the treatment of heart-failure patients not receiving ACE inhibitors: a budget impact analysis. *Clin Ther* 2005; 27: 951-959.
8. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using Discrete Even Simulation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 323-32
9. Spiegelhalter DJ, Best NG. Bayesian approaches to multiple sources of evidence and uncertainty in complex cost-effectiveness modelling. *Stat Med* 2003; 22: 3687-709
10. Iannazzo S. Le tecniche statistiche bayesiane e la loro applicazione in modelli di simulazione probabilistica. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2007; 8: 5-13
11. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR. Decision analytical economic modelling within a Bayesian framework: application to prophylactic antibiotics use for caesarean section. *Stat Methods Med Res* 2002; 11: 491-512
12. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Turner D, Wailoo A. Comprehensive decision analytical modelling in economic evaluation: a Bayesian approach. *Health Econ* 2004; 13: 203-26
13. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in healthcare evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices – modeling studies. *Value Health* 2003; 6: 9-17
14. Il database dell'Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF): risultati e prospettive. Atti del Convegno. Napoli, 24 giugno 1999
15. ISTAT. Annuario Statistico Italiano 2007. Roma: ISTAT, 2007
16. Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life. *Eur Heart J* 2002; 23: 1867-76
17. Davies MK, Hobbs FDR, Davis RC, Kenkre JE, Roalfe AK, Hare R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001; 358: 439-44
18. SF-36 Norm Based Calculator. <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>
19. Nichol MB, Sengupta N, Globe DR. Evaluating quality-adjusted life years: estimation of the Health Utility Index (HUI2) from the SF-36. *Med Decis Making* 2001; 21: 105-112.
20. L'Informatore Farmaceutico. Aggiornamento novembre – dicembre 2007. Elsevier Masson
21. Ministero della Salute. DECRETO 12 settembre 2006. Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie. (GU n. 289 del 13-12-2006- Suppl. Ordinario n.234)
22. Morsanutto A, Mantovani L, Ros B, De Portu S, Spazzapan D, Tosolini F. Costs and outcomes after first heart failure hospital admission: a longitudinal study using administrative databases. *Value Health* 2005; 8: A96
23. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London: NICE, 2004
24. ISTAT. Popolazione residente al 1 gennaio 2006. Disponibile online <http://demo.istat.it/pop2006/index.html>
25. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation – a practical approach. *Med Decis Making* 1985; 5: 157-77
26. Drummond M, McGuire A, (eds). *Economic Evaluation in Health Care*. Oxford: Oxford University Press, 2001