

Valutazione economica dello studio IDEAL

Enrica Menditto ⁽¹⁾, Anna Citarella ⁽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 40 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 (2006). Effects were measured in terms of mortality and morbidity reduction (number of deaths, life years gained and 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. We also conducted a threshold analysis.

Results: the cost of simvastatin or atorvastatin therapy over the 4.8 years period amounted to approximately 2.3 millions euro and 2.6 millions euro per 1,000 patients respectively. Atorvastatin was more efficacious compared to simvastatin and the overall cost of care per 1,000 patients over 4.8 years of follow-up was estimated at 4.3 millions euro in the simvastatin and 4,18 millions euro in the atorvastatin group, resulting into a cost saving of 121,518 euro that is 2.8% of total costs occurred in the simvastatin group.

Discussion: this study is the first economic evaluation of IDEAL study based on the Italian context. Atorvastatin therapy is dominant since it is both less costly and more effective than simvastatin. Results of sensitivity analysis showed that atorvastatin therapy remains dominant even in the most unfavourable hypotheses.

Keywords: atorvastatin, simvastatin, myocardial infarction, cost, Italian National Health System

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 aggressiva riduzione del colesterolo LDL porti ad una riduzione 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 di età inferiore agli 80 anni, con una storia pregressa di infarto miocardico 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)

L’end-point primario dello studio è stato il tempo all’insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte coronarica, ospedalizzazione per

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

Variabili	DRG [7]	Costi unitari (euro)
Infarto miocardico non fatale	121,122	4.249,49*
Arresto cardiaco con rianimazione	129	4.040,76
Rivascolarizzazioni coronariche	106,107,112	7.996,28*
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	2.947,53*
Simvastatina 20 mg	-	1,18
Simvastatina 40 mg	-	1,66
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 2003)[8]

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 (40 mg/die).

L'analisi è stata eseguita secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN), 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 [4-5].

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 morti evitate o per evento evitato.

Effetti

Gli effetti sono stati identificati, misurati e quantificati in base alle evidenze dello studio IDEAL, espresse con le seguenti misure: eventi evitati, morti prevenute.

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 un 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 rad-

doppiata 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 dei 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 atorvastatina e il 7% nel gruppo 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 [6].

Coerentemente con la prospettiva adottata, i costi delle ospedalizzazioni sono stati calcolati sulla base delle tariffe ospedaliere associate ai DRG (*Diagnosis Related Group*) [7]. 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 [8].

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

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

Tutti i costi sono espressi in euro 2006.

Sensibilità

Al fine di determinare la solidità della valutazione economica è stata condotta un'analisi di sensibilità sui principali parametri: prezzo dei

Variabili	Simvastatina*		Atorvastatina*		Differenza*
	Numero	Costi totali	Numero	Costi totali	
Infarto miocardico non fatale	72,20	289.453,85	60,20	232.585,92	-48.108,67
Arresto cardiaco con rianimazione	1,60	6.099,41	2,30	8.449,69	2.668,49
Rivascolarizzazioni coronariche	167,00	1.259.823,79	130,40	948.016,11	-276.105,09
Angina instabile	52,80	108.564,02	44,20	87.582,85	-17.682,78
Ictus fatale e non fatale	39,10	144.844,07	34,00	121.380,15	-18.892,70
Insufficienza cardiaca congestizia non fatale	27,70	80.789,61	22,30	62.679,48	-15.749,60
Malattie vascolari periferiche	37,50	104.278,43	28,60	76.643,26	-24.748,76
Morti per tutte le cause	84		82		
Costi totali per ospedalizzazioni		1.993.853,18		1.595.234,07	-398.619,11
Costo terapia farmacologica		2.307.986,93		2.585.087,16	277.100,23
Costi totali		4.301.840,11		4.180.321,23	-121.518,88

Tabella II

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

* Dati riferiti ad una ipotetica coorte di 1.000 soggetti

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%. È stata inoltre realizzata un'analisi al fine di calcolare il prezzo soglia di atorvastatina che determinasse il medesimo costo per i due trattamenti in studio [9-11].

RISULTATI

Lo studio IDEAL voleva dimostrare come una strategia atta a ridurre il colesterolo produce benefici. L'obiettivo principale dello studio non ha raggiunto la significatività statistica ma si sono comunque dimostrate riduzioni significative negli infarti miocardici acuti.

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, qualsiasi evento coronarico e cardiovascolare in genere.

Il costo della terapia con simvastatina e atorvastatina nei 4,8 anni è stato rispettivamente di circa 2,3 milioni di euro e di 2,6 milioni di euro per 1.000 pazienti. I costi totali delle ospedalizzazioni per eventi fatali e non è stato stimato pari a 1,99 milioni di euro nel gruppo trattato con simvastatina e pari a 1,59 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 4.301.840 euro nel gruppo trattato con simvastatina e di 4.180.321 euro nel gruppo trattato con atorvastatina, generando così un

risparmio di 121.518,88 euro che rappresenta il 2,8% dei costi totali a carico del gruppo con simvastatina. Di conseguenza il trattamento con atorvastatina risulta dominante rispetto al trattamento con simvastatina: in altre parole atorvastatina è maggiormente efficace e meno costosa.

I risultati dell'analisi di sensibilità mostrano come la valutazione rimanga sostanzialmente stabile con una variazione di $\pm 10\%$ dei costi delle ospedalizzazioni e del trattamento. La terapia con atorvastatina rimane dominante anche nell'ipotesi più sfavorevole.

Infine, in accordo con l'analisi soglia il prezzo di atorvastatina 80 mg tale per cui i costi dei due trattamenti si eguagliano è 1,63 euro, il 4,5% in più del prezzo corrente di mercato.

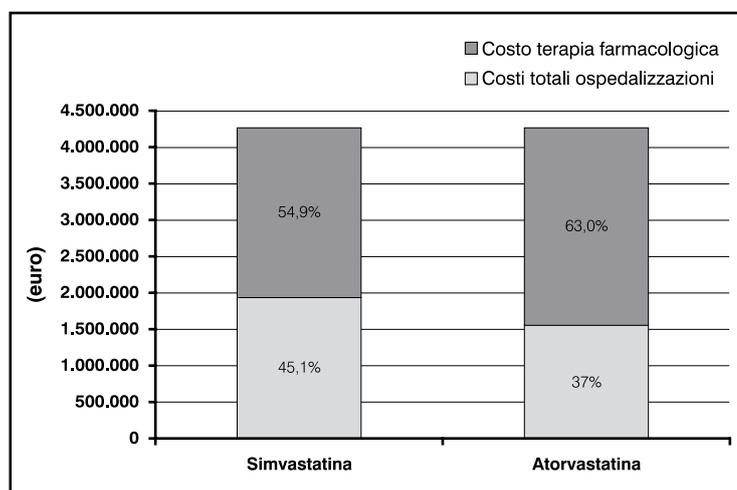


Figura 1
Costo per 1.000 soggetti per 4,8 anni

DISCUSSIONE

Il presente studio rappresenta la prima valutazione economica dello studio IDEAL adattato alla realtà italiana. Si è dimostrato come il trattamento con elevate dosi di atorvastatina porta una riduzione dei costi diretti a carico dell'SSN che supera il costo addizionale dovuto al trattamento con questo farmaco, generando un risparmio globale pari a 121.518 euro per 1.000 pazienti trattati.

Secondo il nostro studio la maggior parte del risparmio è attribuibile ad una riduzione nell'incidenza delle procedure di rivascolarizzazione, come l'angioplastica coronarica (PTCA) e l'innesto di bypass aortocoronarico (CABG).

L'analisi di sensibilità mostra inoltre come la terapia con atorvastatina rimanga dominante anche nelle condizioni più sfavorevoli.

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 avrebbe ulteriormente aumentato i 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. Per cui una parte dei costi relativi alla terapia sono stati quantificati due volte.

In accordo con i nostri risultati il trattamento con dosi elevate di atorvastatina in soggetti con storia pregressa di infarto del miocardio porta in generale ad un risparmio per l'SSN.

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.

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. On the 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. 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
5. 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
6. L'Informatore Farmaceutico. Milano: OEMF, 2006
7. Decreto ministeriale 14/12/94 in tema di "Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera". Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 209 del 8/09/1997
8. <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>
9. 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
10. Garattini L, Grilli R, Scopelliti D, Mantovani L. A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 1-6
11. 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