

# Valutazione economica dello studio AVERT

Simona de Portu <sup>(1)</sup>, Simona Cammarota <sup>(1)</sup>, Enrica Menditto <sup>(1)</sup>, Lorenzo G. Mantovani <sup>(1)</sup>



## ABSTRACT

**Introduction:** the AVERT study ("Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease") compared aggressive cholesterol-lowering (with the statin atorvastatin) to angioplasty in patients with mild to moderate coronary artery disease.

**Aim:** our aim was to investigate the economic consequence of high dose of atorvastatin vs percutaneous coronary revascularization followed by standard therapy in Italian patients with stable coronary artery disease

**Methods:** clinical information were taken from the AVERT study. We conducted a cost-effectiveness analysis, comparing high dose of atorvastatin (80 mg/die) versus angioplasty 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 18 months. 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 atorvastatin therapy or angioplasty over the 18 months period amounted to approximately 779 euro and 5.5 millions euro per 1,000 patients respectively. Atorvastatin was more efficacious compared to angioplasty and the overall cost of care per 1,000 patients over 18 months of follow-up was estimated at 1.8 millions euro in the atorvastatin group and 7.2 millions euro in the angioplasty group, resulting into a cost saving of 5.4 millions euro that is 74,9% of total costs occurred in the angioplasty group.

**Discussion:** this study demonstrates that high doses atorvastatin treatment leads to a reduction of direct costs for the National Health System if compared to angioplastic treatment. Atorvastatin therapy is dominant since it is both less costly and more effective than angioplasty. Results of sensitivity analysis showed that atorvastatin therapy remains dominant even in the most unfavourable hypotheses.

**Keywords:** atorvastatin, angioplasty, coronary disease, cost, Italian National Health System

## INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono la principale causa di morte tra gli adulti: dai dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si evince che tali patologie da sole sono responsabili di un terzo di tutte le morti nel mondo, causando ogni anno più di 16 milioni di decessi [1]. Dati del 2003 mostrano come le MCV siano la principale (37,3%) causa di morte negli Stati Uniti [2]. In Europa le malattie del sistema cardiocircolatorio causano 4,35 milioni di decessi ogni anno, circa la metà dei quali (49%) sono dovuti a malattie cardiovascolari (55% nelle donne e 43% negli uomini).

Le principali forme di MCV sono le coronaropatie e l'ictus, responsabili rispettivamente della metà e di un terzo dei decessi. Le malattie coronariche sono la principale causa di morte in Europa (1,95 milioni di morti l'anno) di cui il 23% sono donne e il 21% uomini [3].

Da quando è stata introdotta, nel 1977 [4,5], la tecnica di angioplastica coronarica (PTCA) è diventata la procedura di rivascolarizzazione più frequentemente utilizzata nella gestione dei pazienti affetti da coronaropatia [6,7]. Negli Stati Uniti l'utilizzo della PTCA dal 1987 al 2001 è aumentato del 266%, di cui il 51% eseguita su persone con un'età superiore a 65 anni [6].

In Italia, in accordo con i dati riportati nelle schede di dimissione ospedaliera, gli interventi di rivascolarizzazione sono aumentati da 44.613 nel 1996 a 103.008 nel 2001 [8], rappresentando rispettivamente il 3,9% e l'8,2% di tutte i ricoveri ospedalieri per malattie e disordini del sistema cardiocircolatorio.

In particolare l'utilizzo di PTCA è aumentato enormemente passando da 239 casi per milione nel 1994 a circa 1.300 casi nel 2001 [9]: tale andamento ha contribuito alla crescita dei costi che sono raddoppiati in pochi anni crescendo da 421 milioni di euro nel 1996 a

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

**Tabella I**

Costi unitari

\* Media ponderata per la frequenza di ospedalizzazioni come risulta dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO 2003)[8]

Variabili	DRG [10]	Costi unitari (euro)
Infarto miocardico non fatale	121,122	4.249,49*
Bypass aortocoronarico	106,107	13.890,17*
Angioplastica	112	6.197,48
Angina instabile	140	2.179,45
Atorvastatina 80 mg	-	1,56

850 milioni di euro nel 2001. Nel 2001 i costi dell'angioplastica rappresentavano il 51% dei costi totali delle rivascolarizzazioni [8,10].

Nonostante il tasso di successo dell'angioplastica sia molto elevato, i pazienti che si sottopongono a procedura di rivascolarizzazione possono presentare stenosi residua, rischio di complicazioni cardiovascolari e frequentemente richiedono una successiva rivascolarizzazione [11-14].

Le malattie coronariche portano a disabilità fisica e perdita di produttività e sono quindi associate ad elevati costi per il Servizio Sanitario e per la società: la gestione del paziente coronaropatico, infatti, è lunga e costosa.

I dati epidemiologici e il peso economico associato alle malattie del sistema cardiocircolatorio e alle loro conseguenze sottolineano la necessità di trattamenti efficaci e appropriati. Notevoli progressi sono stati fatti nella pratica clinica al fine di migliorare i risultati, ma tuttora rimane la necessità di identificare trattamenti che possano ridurre il rischio di successive ospedalizzazioni e l'utilizzo di procedure di rivascolarizzazione [15].

Sono sempre maggiori le evidenze di efficacia delle statine nel trattamento delle malattie coronariche: grandi studi clinici che coinvolgevano pazienti affetti da malattie coronariche in prevenzione secondaria hanno mostrato che le statine riducono le conseguenze cliniche legate all'aterosclerosi quali morti per cause cardiovascolari, infarti miocardici, ictus, ospedalizzazioni per angina instabile e insufficienza cardiaca congestizia, così come la necessità di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione.

Lo studio *Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease* (AVERT) ha dimostrato come la terapia ipocolesterolemizzante aggressiva con atorvastatina possa ridurre l'incidenza di eventi ischemici quanto l'intervento di angioplastica coronarica in pazienti con coronaropatia [16].

Sulla base di tali considerazioni il nostro studio si propone di valutare l'impatto economico in Italia dell'utilizzo di dosi elevate di atorvastatina (80 mg/die) *versus* intervento di rivascolarizzazione seguito da terapia standard in pazienti con malattia coronarica.

## METODI

Le informazioni cliniche sono state tratte dallo studio AVERT, riguardante il trattamento con una dose elevata di atorvastatina (80 mg) rispetto all'angioplastica coronarica in 341 pazienti con malattia coronarica, funzione ventricolare sinistra normale, angina, livelli di colesterolo LDL > 115 mg/dl ed eleggibili per una procedura di rivascolarizzazione.

L'*end-point* primario dello studio era rappresentato dal tempo di insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte per cause cardiache, ospedalizzazione per arresto cardiaco non fatale, accidente cerebrovascolare, angioplastica e bypass aortocoronarico, angina e altri eventi ischemici [16].

Le considerazioni economiche sono state ottenute tramite l'analisi di costo/efficacia [17,18] che ha confrontato le conseguenze economiche e cliniche dell'utilizzo di un trattamento aggressivo ipocolesterolemizzante con atorvastatina ad alti dosaggi *versus* immediata procedura di rivascolarizzazione.

La prospettiva assunta è quella del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano, adottando il profilo temporale dello studio AVERT che indica 18 mesi di follow-up.

Tutte le analisi sono riferite ad ipotetiche coorti di 1.000 pazienti [19,20].

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 evento evitato.

## Effetti

Sono stati identificati, misurati e quantificati gli effetti mediante l'utilizzo delle evidenze dello studio AVERT, espresse come 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 AVERT. Tale schema prevedeva che i pazienti randomizzati a ricevere atorvastatina 80 mg/die non assumessero altra

Variabili	Atorvastatina 80 mg*		Angioplastica*		Differenza*
	Numero	Costi totali	Numero	Costi totali	
Infarto miocardico non fatale	24,4	97.820,97	28,2	113.055,38	15.234,41
Bypass aortocoronarico	12,2	159.872,03	50,8	665.696,66	505.824,63
Angioplastica	109,8	641.981,56	118,6	693.433,63	51.452,07
Angina instabile	67,07	137.905,09	141,24	290.408,75	152.503,66
<b>Costi totali per ospedalizzazioni</b>		<b>1.037.579,65</b>		<b>1.762.594,43</b>	<b>725.014,78</b>
<b>Costo terapia farmacologica</b>		<b>779.651,72</b>		<b>5.496.016,99</b>	<b>4.716.365,26</b>
<b>Costi totali</b>		<b>1.817.231,37</b>		<b>7.258.611,41</b>	<b>5.441.380,04</b>

Tabella II

Analisi dei costi (in euro), valori scontati al 3%

\* Dati riferiti ad una ipotetica coorte di 1.000 soggetti

terapia ipolipemizzante. Il 95% dei pazienti ha mostrato aderenza al trattamento con atorvastatina per tutta la durata dello studio.

I pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione erano autorizzati ad assumere la terapia usuale; di questi pazienti il 6% non è stato sottoposto ad angioplastica.

Il costo della terapia farmacologica è stato quantificato sulle basi della dose giornaliera e della durata del trattamento utilizzando il prezzo di cessione all'SSN dei farmaci [21], ipotizzando un *flat price* di atorvastatina 80 mg rispetto ad atorvastatina 40 mg.

I costi delle ospedalizzazioni, secondo un criterio coerente con la prospettiva adottata, sono stati calcolati sulla base delle tariffe ospedaliere associate ai DRG (*Diagnosis Related Group*) [10]. 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 dell'infarto miocardico: 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].

I costi associati agli eventi avversi da farmaco non sono stati considerati nell'analisi in quanto non erano disponibili informazioni dettagliate a riguardo.

I costi oltre i primi 12 mesi sono stati scontati con un tasso del 3%; per semplicità solo i risultati scontati sono riportati. I costi sono espressi in euro 2006.

### Sensibilità

L'analisi di sensibilità è stata condotta sui parametri principali (prezzo dei farmaci  $\pm$  10%, costi delle ospedalizzazioni e delle procedure  $\pm$  10%). Inoltre 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 condotta un'analisi al fine di calcolare il prezzo soglia di atorvastatina che determinasse il medesimo costo per i due trattamenti in studio [22-24].

### RISULTATI

Scopo dello studio AVERT era valutare se l'utilizzo un trattamento aggressivo ipocolesterolemizzante con atorvastatina fosse efficace quanto l'angioplastica seguita da terapia standard nel ridurre l'incidenza di eventi ischemici in pazienti con basso rischio con indicazione per procedura di rivascolarizzazione.

Nell'arco dei 18 mesi di follow-up nel gruppo trattato con atorvastatina si è riscontrata un'incidenza di eventi ischemici ridotta del 36% rispetto al gruppo sottoposto ad angioplastica.

Tale riduzione è da ascrivere a un numero inferiore di angioplastiche, bypass aortocoronarici e ospedalizzazioni per angina. Confrontati con i pazienti sottoposti ad angioplastica, i pazienti in trattamento con atorvastatina presentavano un periodo di insorgenza di primo evento ischemico significativamente maggiore.

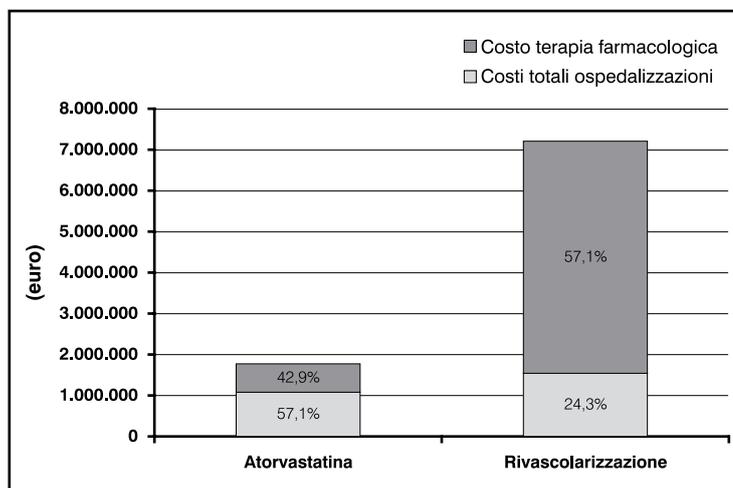


Figura 1  
Costo per 1.000 soggetti per 18 mesi

Il costo della terapia con atorvastatina 80 mg/die nei 18 mesi è stato di 779.651 euro mentre il costo del trattamento con procedura di rivascularizzazione è di circa 5,5 milioni di euro per 1.000 pazienti.

I costi totali delle ospedalizzazioni per eventi è stato stimato pari a 1.037.579 euro nel gruppo trattato con atorvastatina 80 mg/die e pari a circa 1,8 milioni di euro nel gruppo sottoposto a rivascularizzazione (Tabella II).

Nel complesso il costo per 1.000 pazienti trattati per un periodo di 18 mesi è stato stimato pari a 1.817.231 euro nel gruppo trattato con atorvastatina 80 mg/die e di 7.258.611 euro nel gruppo trattato con angioplastica, generando così un risparmio di 5.441.380 euro che rappresenta il 74,9% dei costi totali a carico del gruppo sottoposto ad angioplastica. Di conseguenza il trattamento intensivo con atorvastatina risulta dominante rispetto al trattamento con procedura di rivascularizzazione seguito da terapia standard. In altre parole il trattamento con atorvastatina è maggiormente efficace e meno costoso.

I risultati dell'analisi di sensibilità mostrano come la valutazione rimanga sostanzialmente stabile al variare dei costi delle ospedalizzazioni e del trattamento di  $\pm 10\%$ . Si può quindi concludere che il trattamento con atorvastatina rimane dominante anche nell'ipotesi più sfavorevole.

## DISCUSSIONE

Il presente studio rappresenta la prima valutazione economica dello studio AVERT adattato alla realtà italiana.

La valutazione economica dello studio AVERT mostra che la terapia con atorvastatina 80 mg/die produce un risparmio netto nella prospettiva del SSN quando confrontata, su di un orizzonte di 18 mesi, con l'intervento di angioplastica.

Tale risparmio economico è tanto più significativo in quanto viene conseguito addirittura migliorando la prognosi dei soggetti trattati con atorvastatina, sia in virtù della minor insorgenza di eventi ischemici, sia in virtù del maggior numero di soggetti liberi da evento. In questa situazione, la terapia con atorvastatina si configura come un miglioramento sia economico sia clinico.

Per quanto concerne l'aspetto economico, le stime ottenute dalla presente analisi sono sostanzialmente stabili. Per quanto riguarda l'aspetto clinico, esiste il problema delle analisi *ad interim* che hanno impedito il raggiungimento della significatività statistica convenzionale nella comparazione tra gruppi, laddove la loro assenza avrebbe dato luogo ad un valore di  $p$  inferiore a 0,05. Resta comunque il fatto che, anche qualora fosse stata condotta una analisi di minimizzazione dei costi, cioè considerando identica efficacia per le due alternative, la terapia con atorvastatina sarebbe comunque risultata quella meno costosa nella prospettiva del SSN in un orizzonte temporale di 18 mesi, vale a dire in un'ottica di medio periodo.

Il profilo di sicurezza appare sostanzialmente equiparabile, con un'incidenza di eventi avversi gravi simile per i due gruppi di trattamento, per quanto, vista la profonda diversità delle due strategie terapeutiche, la qualità degli eventi sia sostanzialmente differente.

La scelta di utilizzare l'approccio della *intention to treat* per quantificare i costi del trattamento comporta una probabile sovrastima dei costi stessi, in quanto è stata ipotizzata una perfetta compliance al trattamento. Tale scelta è tuttavia motivata dall'esigenza di mantenere la massima aderenza possibile al disegno del trial.

La scelta di considerare solo i costi della fase acuta degli eventi ha prodotto una stima conservativa del possibile risparmio ottenibile con la terapia con atorvastatina, in quanto spesso i costi del follow-up superano, già nel medio periodo, i costi della fase acuta. Questo problema non appare tuttavia decisivo nei soggetti considerati, in quanto si tratta di soggetti già in trattamento per malattia coronarica. Del resto, lo studio stesso mostra una frequenza della terapia anti-anginosa simile nei 2 gruppi di trattamento sia al basale sia al termine dello studio.

L'analisi di sensibilità ha mostrato come le stime ottenute con il presente studio sono sostanzialmente stabili. L'analisi di soglia mostra che la terapia con atorvastatina dovrebbe avere costi irrealisticamente elevati per mostrare gli stessi costi globali della terapia con angioplastica.

## BIBLIOGRAFIA

1. MacKay J, Mensah GA. Atlas of heart disease and stroke. Geneva: WHO, 2004
2. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics; 2006 update. Dallas: American Heart Association, 2006
3. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics. Oxford: British Heart Foundation, 2005
4. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263
5. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-8
6. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics; 2004 update. Dallas: American Heart Association, 2004. Disponibile su <http://www.americanheart.org>
7. Maier W, Enderlin MF, Bonzel T et al. Audit and quality control in angioplasty in Europe: procedural results of the AQUA Study 1997. *Eur Heart J* 1999; 20: 1261-70
8. <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>
9. Windecker S, Meyer BJ, Bonzel T et al. Interventional cardiology in Europe 1994. *Eur Heart J* 1998; 19: 40-54
10. Decreto ministeriale 30 giugno 1997 in tema di "Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera". Supplemento alla Gazzetta Ufficiale n. 209 del 8 settembre 1997
11. Halon DA, Rennert HS, Flugelman YM, Jaffe R, Lewis BS. Burden of late repeat hospitalization in patients undergoing angioplasty or bypass surgery. *Cardiology* 2002; 98: 67-74
12. Kimmel SE, Berlin JA, Hennessy S et al. Risk of major complications from coronary angioplasty performed immediately after diagnostic coronary angiography: results from the registry of the society for cardiac angiography and interventions. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 193-200
13. Hamm C, Reimers J, Ischinger T et al. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multi-vessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331: 1037-43
14. Hollman J, Simpfendorfer C, Franco I et al. Multivessel and single-coronary angioplasty: a comparative study. *Am Heart J* 1992; 124: 9-12
15. de Portu S, Menditto E, Scalone L, Bustacchini S, Cricelli C, Mantovani LG. The pharmaco-economic impact of amlodipine use on coronary artery disease. *Pharmacol Res* 2006; 54: 158-63
16. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6
17. Weinstein Mc, Stason WB. On the foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21
18. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997
19. 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
20. 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
21. L'Informatore Farmaceutico. Milano: OEMF, 2006
22. 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
23. Garattini L, Grilli R, Scopelliti D, Mantovani L. A proposal for Italian guidelines in pharmaco-economics. *PharmacoEconomics* 1995; 7: 1-6
24. Capri S, Ceci A, Terranova L, Merlo F, Mantovani LG. Guidelines for economic evaluation in Italy: recommendation from the Italian group of pharmaco-economic studies. *Drug Inf J* 2001; 35: 189-201