

Tiotropio bromuro nel trattamento della BPCO in pazienti di stadio GOLD II: valutazione farmacoeconomica



Orietta Zaniolo⁽¹⁾, Michela Carsi⁽¹⁾, Sergio Iannazzo⁽¹⁾

ABSTRACT

Background: a secondary pre-specified analysis of the UPLIFT cohort demonstrated that the inclusion of tiotropium bromide in the routine care of GOLD stage II (moderate) chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients is associated with stronger improvements of survival, quality of life, and exacerbation rate than those shown in the total cohort; in this subgroup, tiotropium furthermore induces a significant reduction in the rate of FEV1 decline.

Objective: to adapt the Spiriva[®] model, originally built to evaluate cost-effectiveness of tiotropium inclusion in the general COPD population, to GOLD II patients.

Methods: the Spiriva[®] model is a probabilistic Markov patient-level simulation developed over a lifetime horizon to compare outcomes associated with the inclusion of tiotropium in routine care (RC) for COPD treatment with those obtained with RC alone. Patients are characterised by gender, age, height, smoking status and FEV1. Model structure and sources have been maintained unvaried, except for demographic characteristics, specific for GOLD II patients, as extrapolated from an Italian observational study, and tiotropium efficacy, based on the secondary analysis of GOLD II UPLIFT patients. As in the original model, only direct health care costs are considered.

Results: patients treated with tiotropium on average (95% CI) gain 0.70 (0.00/7.23) LYs or 0.77 (0.02/4.67) QALYs compared to RC. The incremental lifetime cost is € 3,520 (-6,391/26,686), meaning that the incremental cost required to gain a QALY (incremental cost-effectiveness ratio – ICER) is equal to € 4,548. Sensitivity analysis shows that tiotropium has a 50% probability of being cost-effective for a willingness-to-pay (WTP) around 4,600 €/QALY; 100% probability is achieved with a WTP of € 9,300.

Conclusions: the adoption of a strategy based on the inclusion of tiotropium from the early COPD stages represents good value for money in Italy, as the ICER estimated for GOLD II patients is well below conventional WTP thresholds, and lower than that calculated for the entire UPLIFT cohort.

Keywords: COPD, GOLD II stage, cost-effectiveness analysis, Markov model
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011; 12(2): 45-52

INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta uno dei più gravi problemi di sanità pubblica globale, riguardando oltre 210 milioni di individui nel mondo, con una prevalenza variabile tra il 4 e il 20% negli adulti al di sopra dei 40 anni a seconda delle regioni geografiche considerate [1]. Secondo il *Global Burden Disease Study*, l'incidenza della patologia sarebbe pari a 834 ogni 100.000 abitanti [2]. In Italia varie fonti indicano una prevalenza di BPCO variabile fra 3,6 e 4,5% fra gli individui con età maggiore di 45 anni [3,4]. Data l'alta prevalenza e la cronicità della patologia, la spesa sanitaria a essa legata è assai onerosa, soprattutto quella sostenuta per i ricoveri ospedalieri,

di cui la BPCO rappresenta la settima causa in Italia, e, in generale, per la gestione delle riacutizzazioni, responsabile di quasi la metà dei costi totali [5-7]. L'uso di farmaci broncodilatatori, in particolare quelli a lunga durata d'azione, ha lo scopo principale di migliorare lo stato di salute del paziente riducendo la frequenza delle riacutizzazioni e aumentando l'efficacia della riabilitazione polmonare. Tiotropio bromuro è un farmaco broncodilatatore che inibisce gli effetti colinergici antagonizzando in modo competitivo e reversibile i recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale. Rispetto a ipratropio, primo broncodilatatore anticolinergico immesso sul mercato, presenta una potenza e una durata d'azione maggiore; il suo effetto perdura infatti fino a 24 ore [8,9]. Nel 2008 sono

⁽¹⁾AdRes, Health Economics & Outcome Research, Torino

Corresponding author

Orietta Zaniolo
o.zaniolo@adreshe.com

stati pubblicati i risultati dello studio UPLIFT, ampio trial clinico di durata quadriennale condotto su quasi 6 mila pazienti con BPCO, volto a valutare l'efficacia a lungo termine dell'inclusione di tiotropio nella terapia routinaria vs il solo regime di routine, in caso di patologia da moderata a molto grave [10]. Lo studio UPLIFT ha volutamente valutato l'utilizzo di tiotropio in condizioni il più possibile prossime a quelle reali, e cioè nella popolazione generale di pazienti con BPCO e nell'ambito delle normali strategie terapeutiche, in maniera da fornire indicazioni utili alla pratica prescrittiva abituale. I risultati di questo trial dimostrano un beneficio legato a tiotropio in termini di livello di FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) e qualità di vita. Questi effetti sono dovuti a un miglioramento nelle fasi iniziali, mentre il tasso di declino successivo è risultato simile tra i pazienti trattati e il gruppo di controllo, per cui la differenza di esiti si è mantenuta costante nei quattro anni di osservazione, senza ulteriori incrementi né riduzioni del vantaggio iniziale. Tiotropio ha indotto inoltre una riduzione significativa del numero di riacutizzazioni e di ospedalizzazioni rispetto ai controlli.

A distanza di un anno dalla pubblicazione dello studio UPLIFT, sono stati pubblicati i risultati di un'analisi secondaria pre-specificata condotta da Decramer e colleghi sul sottogruppo formato dai 2.739 pazienti in stadio GOLD II al momento dell'arruolamento (46% del totale) [11]. In questo particolare gruppo di pazienti la terapia continuativa con tiotropio ha dimostrato di poter ridurre il declino del FEV1 in modo statisticamente significativo. Fra i pazienti trattati con tiotropio, il PB-FEV1 (FEV1 post-broncodilatazione) è aumentato nei primi 30 giorni in media di 53 ml rispetto al basale; successivamente il declino annuo del PB-FEV1 è risultato pari a 43 ml nel gruppo tiotropio e a 49 ml nel gruppo controllo. L'inclusione di tiotropio nella terapia di routine ha ridotto del 20% il rischio di riacutizzazione e del 15% la mortalità [11]. L'effetto di riduzione osservata sul declino del FEV1 ha fornito una prima indicazione sulla possibilità

di modificare il decorso naturale della patologia trattando precocemente i pazienti in stadio II. Sulla base dei risultati emersi dal trial UPLIFT era stato costruito un modello economico di micro-simulazione che aveva integrato tali dati con quelli epidemiologici ed economici italiani al fine di valutare la costo-efficacia dell'inclusione di tiotropio bromuro nella terapia routinaria della BPCO nella pratica clinica del nostro Paese [12]. In seguito alla pubblicazione dei risultati specifici per i pazienti GOLD II, si è voluto indagare la variazione della costo-efficacia di tiotropio in funzione degli outcome clinici e delle caratteristiche di base specifici per questo sottogruppo rispetto all'intera coorte UPLIFT. A tal fine, il modello Spiriva® originario è stato popolato con i dati derivanti dalla sottoanalisi condotta da Decramer e colleghi per ciò che riguarda l'efficacia di tiotropio e la tipologia di paziente, pur mantenendone invariati la struttura di base e il meccanismo di calcolo [12].

METODI

La struttura e il funzionamento del modello originario sono dettagliate in una pubblicazione precedente [12]. In breve, esso presenta una struttura mista in cui un albero decisionale permette la scelta fra due alternative terapeutiche, rappresentate da due catene di Markov costituite da 4 stati corrispondenti ai tre stadi GOLD (II – moderato, III – grave e IV – molto grave) e allo stato di morte. L'orizzonte temporale considerato è *lifetime* (con ciclo di un anno) ed è stato applicato un tasso di sconto del 3,5% annuo su costi e esiti. Nella presente analisi, le alternative confrontate sono costituite dalla *routine care* (RC), data principalmente da farmaci beta-agonisti inalatori a breve e lunga durata d'azione, glucocorticosteroidi orali e inalatori, metilxantine e altri farmaci (agenti mucolitici, antagonisti dei recettori leucotrienici, ossigeno-terapia) e da tiotropio incluso nella RC. Il tipo di simulazione è probabilistica a livello paziente (software TreeAge Pro 2009). Il paziente simulato è caratterizzato per età, genere, stato (fumatore o ex-fumatore), altezza e valore iniziale di FEV1 espresso come percentuale del teorico.

Popolazione iniziale

Le caratteristiche della popolazione iniziale simulata nel modello, e le loro distribuzioni, sono state tratte dai dati specifici per i pazienti con stadio GOLD II arruolati nello studio osservazionale prospettico condotto da Koleva negli anni 2002-2003 su 268 pazienti con BPCO seguiti secondo la prassi clinica routinaria vigente in 11 centri pneumologici distribuiti sul territorio italiano (Tabella I) [13].

Efficacia di tiotropio

L'efficacia di tiotropio modellizzata riguarda il valore di FEV1, la sopravvivenza, la fre-

Caratteristica	Media	DS	Fonte
Età (> 18 anni)	70,2	7,6	Koleva, 2007 [13]
Sesso (% maschi)	89,9	-	Koleva, 2007 [13]
Tabagismo (% fumatori)*	23,6	-	Koleva, 2007 [13]
Altezza (cm)	Femmine	162,6	Servizio statistico comune Ferrara [14]
	Maschi	175,2	
PB-FEV1 (% del teorico)	62,4	8,0	Koleva, 2007 [13]

Tabella I

Caratteristiche della popolazione simulata

* stati considerati: fumatori ed ex fumatori

PB-FEV1 = *Forced Expiratory Volume in one second* post-broncodilatazione

Parametro	Tiotropio	Controllo	p	Fonte
Incremento iniziale di PB-FEV1 (ml) vs basale	53	-	-	Decramer, 2009 [11]
Decremento annuo PB-FEV1 (ml)	43 (\pm 2)	49 (\pm 2)	< 0,05	Decramer, 2009 [11]
HR di morte per qualsiasi causa vs RC (IC95%)	0,84 (0,66; 1,07)	-	NS	Decramer, 2009 [11]
RR di riacutizzazione vs RC	0,80 (\pm 0,08)	-	NS	Decramer, 2009 [11]
Differenza a 6 mesi di QoL (punti SGRQ) vs RC	-3,09 (\pm 0,09)	-	< 0,006	Decramer, 2009 [11]
Decremento annuo QoL (punti SGRQ)	0,89 (\pm 0,13)	0,99 (\pm 0,13)	NS	Decramer, 2009 [11]
RR di IMA: tiotropio vs RC	0,71 (\pm 0,14)	-	< 0,05	Tashkin, 2008 [10]
RR di SCC: tiotropio vs RC	0,59 (\pm 0,18)	-	< 0,05	Tashkin, 2008 [10]

Tabella II

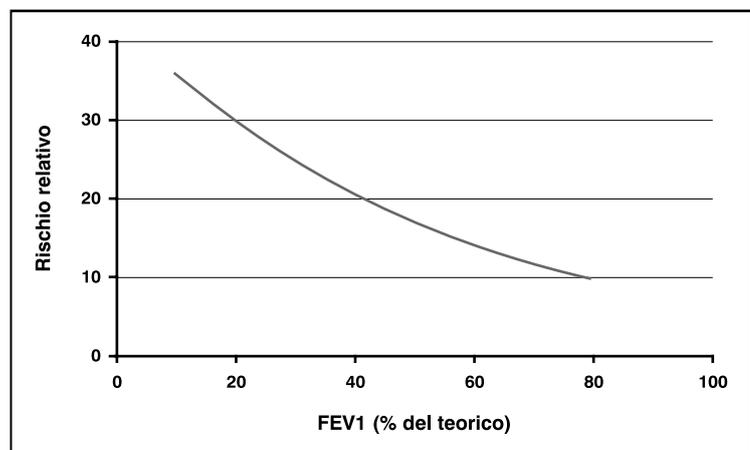
Efficacia di tiotropio nel contesto sperimentale

HR = Hazard Ratio; IMA = infarto miocardico acuto; PB-FEV1 = Forced Expiratory Volume in one second in post-broncodilatazione; QoL = Quality of Life; RC = routine care; RR = rischio relativo; SCC = scompenso cardiaco cronico; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire

quenza di riacutizzazioni e la qualità di vita, specifica per il sottogruppo GOLD II e tratta dall'analisi di Decramer e colleghi [11], mentre l'incidenza di eventi avversi gravi, infarto del miocardio (IMA) e scompenso cardiaco congestizio (SCC) è quella rilevata per l'intera coorte del trial UPLIFT (i dati GOLD II non sono stati pubblicati). In particolare, i pazienti GOLD II nel gruppo tiotropio presentano un miglioramento del FEV1 nei primi 30 giorni di trattamento e sono associati a un minor rischio di morte e di riacutizzazione della patologia. Anche la qualità di vita, misurata mediante il punteggio totale del *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), dopo sei mesi di trattamento è risultata migliore nel gruppo tiotropio rispetto al controllo [11]. Gli outcome di efficacia clinica considerati nella presente analisi sono riassunti in Tabella II. Nel modello non è prevista un'interruzione del trattamento attivo e il suo effetto è assunto costante per tutto l'orizzonte temporale considerato.

Dati clinici di input

In ogni istante della simulazione la classificazione del paziente negli stadi GOLD dipende dal suo valore di PB-FEV1 (% del teorico). Il declino del PB-FEV1, per entrambi i rami RC e tiotropio, è nel primo anno pari alla differenza fra incremento iniziale e declino annuo registrati nel contesto sperimentale [11], rispettivamente per il gruppo controllo e per il gruppo tiotropio; per gli anni successivi è pari al solo declino annuo. La mortalità per entrambi i gruppi è stata calcolata come il tasso di mortalità rilevato nella popolazione generale (per sesso ed età) [15], moltiplicato per il RR correlato allo stato di fumatore o ex-fumatore [16] e per il RR legato al decremento dei valori di PB-FEV1. Quest'ultimo è stato estrapolato da una meta-analisi condotta da Hoogendoorn e colleghi [17] sui lavori pubblicati dal 1970 al 2002 che riportavano l'associazione tra FEV1% e mortalità per

**Figura 1**

Rischio relativo di morte per qualsiasi causa correlato ai valori di FEV1 (% del valore teorico) [17]

qualsiasi causa. Il RR medio, ponderato per la precisione delle stime, è risultato pari a 1,20 per ogni 10 unità di declino (Figura 1) [17].

Così come si era verificato nel corso della modellizzazione relativa all'intera coorte UPLIFT, la correlazione fra livello di FEV1 e tasso di mortalità non è risultata sufficiente a giustificare la riduzione del rischio di morte registrata fra i pazienti GOLD II [11]. Pertanto è stato modellizzato un ulteriore effetto di tiotropio sulla mortalità, indipendente dal FEV1 (per esempio riconducibile alla riduzione del numero di riacutizzazioni o degli eventi avversi). Il RR di mortalità FEV1-dipendente del gruppo tiotropio vs RC in 4 anni è risultato pari a 0,975. Scorrendo questo valore dal RR riportato da Decramer e colleghi [11] si stima un RR legato all'effetto diretto di tiotropio sulla mortalità pari a 0,874.

Dal momento che la riduzione della mortalità rilevata nel trial non è statisticamente significativa, questa incertezza è stata inclusa nel modello mediante inserimento del RR come distribuzione gamma (distribuzione asimmetrica) con una dispersione che riproduca l'intervallo

Costo/pz/anno*	Stadio II	Stadio III	Stadio IV
Costo routinario (€/pz)	1.421,76	1.531,06	2.333,09
Costo per riacutizzazione (€/pz)	1.202,00	2.073,17	2.807,61

Tabella III

Costo/paziente/anno suddiviso fra routinario e per riacutizzazione

* comprende test diagnostici, test di laboratorio, visite, ospedalizzazioni e farmaci

di confidenza relativo all' *hazard ratio* riportato nella sottoanalisi.

La probabilità basale di sviluppare una riacutizzazione specifica per stadio GOLD è modellizzata sulla base dello studio osservazionale italiano condotto da Koleva e colleghi (stadio II: 0,8; stadio III: 1,1; stadio IV: 1) [13]. Nel gruppo tiotropio, a tale probabilità è applicato il RR emerso dall'analisi di Decramer e colleghi. A ogni paziente è assegnato un livello di qualità di vita, espresso attraverso un punteggio SGRQ, in funzione dello stadio GOLD iniziale sulla base dei dati dello studio osservazionale italiano "Salute Respiratoria nell'Anziano" (SaRA) [18]. Nel gruppo tiotropio il punteggio iniziale è corretto sulla base dei dati sperimentali [11]; sempre in funzione dei dati sperimentali, ogni anno, è attribuito un decremento di qualità di vita (aumento del punteggio SGRQ) per entrambi i gruppi. Il tasso di incidenza di IMA e di SCC è elaborato con lo stesso meccanismo e gli stessi dati di input utilizzati per l'intera coorte UPLIFT [12], in quanto la sottoanalisi non riporta questo dato. In breve, l'incidenza dei due eventi nella popolazione italiana è moltiplicata per il RR di sviluppare tali eventi legato alla diagnosi di BPCO. Nel gruppo tiotropio, il tasso di incidenza così ottenuto è ulteriormente corretto per il RR legato all'inclusione del farmaco nella RC emerso dal trial UPLIFT.

Dati economici di input

Il costo totale (routinario e per riacutizzazioni), per ogni stadio GOLD, è stato calcola-

to mediante la valorizzazione del consumo di risorse riportato nello studio osservazionale di Koleva e colleghi [13]. Esso è poi stato ripartito tra costo per la gestione delle riacutizzazioni e costo routinario sulla base dei dati raccolti nella fase prospettica dello studio ICE (*Italian Costs for Exacerbations in COPD*) [19].

Al fine di riflettere le caratteristiche della coorte UPLIFT, il costo di acquisizione dei farmaci anti-colinergici, considerato nel lavoro di Koleva e colleghi, è stato escluso dalla presente analisi. Tale costo è stato calcolato sulla base del prezzo al pubblico, del dosaggio raccomandato dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto e dalle quote di mercato detenute dai vari agenti [20]. In Tabella III è riportato il costo risultante da tale elaborazione; il dettaglio del computo è riportato altrove per l'intera coorte UPLIFT [12].

I costi per IMA e SCC sono stati valorizzati conservativamente mediante la tariffa DRG rimborsata dal SSN alle strutture ospedaliere [21], ponderata per la frequenza di ricovero estratta dal database SDO del Ministero della Salute [22], e risultano pari rispettivamente a € 4.187,41 e € 3.091,51. Per il gruppo tiotropio è stato aggiunto al costo totale il costo/anno del farmaco, pari a € 618,07.

RISULTATI

L'analisi di validazione del modello, ossia lo sviluppo di una simulazione con orizzonte temporale e caratteristiche demografiche sperimentali [11], ha confermato che esso riproduce con sufficiente approssimazione i dati rilevati dal trial per quanto riguarda il rischio relativo di tiotropio vs controllo, sia di morte sia di sviluppo di riacutizzazioni.

I risultati dell'analisi principale sono stati calcolati mediante simulazione Monte Carlo con 10.000 iterazioni. La simulazione ha stimato che fra i pazienti GOLD II tiotropio determina un aumento di 0,70 anni di vita vissuti (LY - *Life Years*) e di 0,77 QALY (*Quality Adjusted Life*

Tabella IV

Analisi dell'efficacia (dati espressi come media e IC95%)

LY = *Life Years*;
QALY = *Quality Adjusted Life Years*;
RC = *routine care*

Analisi dell'efficacia	Tiotropio	RC	Valore incrementale (tiotropio vs RC)
LY/pz	9,44 (0,50; 18,48)	8,75 (0,50; 17,69)	0,70 (0,00; 7,23)
QALY/pz	6,11 (0,38; 14,26)	5,34 (0,33; 12,97)	0,77 (0,02; 4,67)
Riacutizzazioni/pz	9,39 (0,26; 25,14)	10,95 (0,27; 29,65)	-1,56 (-8,79; 7,70)

Tabella V

Ulteriori analisi di efficacia (dati espressi come media)

IMA = infarto miocardico acuto;
RC = *routine care*;
SCC = scompenso cardiaco congestizio

Ulteriori analisi di efficacia	Tiotropio	RC	Valore incrementale (tiotropio vs RC)	RR
SCC/100 pz/anno	3,39	5,50	-2,12	0,62
IMA/100 pz/anno	1,95	2,70	-0,74	0,72
Probabilità di morte a 10 anni	0,44	0,50	-0,06	0,89



Analisi dei costi lifetime	Tiotropio	RC	Valore incrementale (tiotropio vs RC)
Costo routinario (€/pz)	19.443 (1.020; 38.650)	12.715 (711; 26.627)	6.727 (309; 19.114)
Costo per riacutizzazioni (€/pz)	9.820 (312; 26.696)	12.363 (323; 35.032)	-2.543 (-12.607; 6.702)
Costo per eventi avversi (€/pz)	1.655 (96; 4.141)	2.314 (167; 5.510)	-660 (-2.342; 1.328)
Costo totale (€/pz)	30.918 (1.627; 65.630)	27.393 (1.402; 63.232)	3.525 (-6.391; 26.686)

Tabella VI

Costo/paziente lifetime; dati espressi come media e IC95%

RC = routine care

Years) e una riduzione del numero di riacutizzazioni *lifetime* pari a 1,43 (Tabella IV). In Tabella V sono riportate ulteriori analisi dell'efficacia del farmaco. Al fine di stimare l'efficacia in termini di numero di decessi evitati è stata effettuata una simulazione imponendo un orizzonte temporale di 10 anni. La probabilità di morte in questo arco di tempo è risultata del 44% nel gruppo tiotropio e del 50,0% nel gruppo RC, per un totale di 6 decessi evitati su 100 pazienti in 10 anni. Dal modello emerge inoltre che tiotropio permette di evitare 2 casi di insufficienza cardiaca congestizia e 0,7 infarti del miocardio su 100 pazienti/anno.

In Tabella VI sono riportati i risultati della simulazione in termini di costo *lifetime* per paziente, suddiviso in costo routinario, costo per la gestione delle riacutizzazioni e degli eventi avversi. Il costo totale incrementale di tiotropio vs RC è in media pari a 3.520 euro per paziente.

Il calcolo del rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) è stato svolto sugli outcome anni di vita guadagnati, QALY guadagnati e numero di riacutizzazioni evitate rispetto a RC. Secondo tale analisi, il trattamento con tiotropio induce, nei pazienti GOLD II al basale, un costo medio pari a circa € 5.062 per anno di vita e a € 4.548 per QALY guadagnato. Il costo per riacutizzazione evitata risulta pari a € 2.258

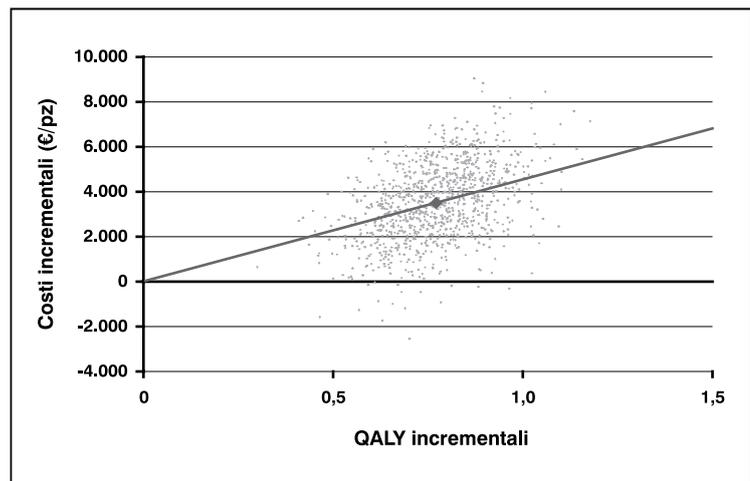
Analisi di sensibilità probabilistica

L'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) è stata condotta ripetendo 1.000 volte una simulazione di 10.000 iterazioni (corrispondenti a 10.000 pazienti ciascuno con le proprie caratteristiche peculiari, come per esempio sesso ed età). Ognuno dei 1.000 cicli è caratterizzato da un valore per ogni parametro strutturale estratto dalla sua distribuzione, che ne riflette l'incertezza (es. RR di morte). Fra questi è stato inserito anche il costo di tiotropio come distribuzione gamma con DS pari al 10% del valore medio.

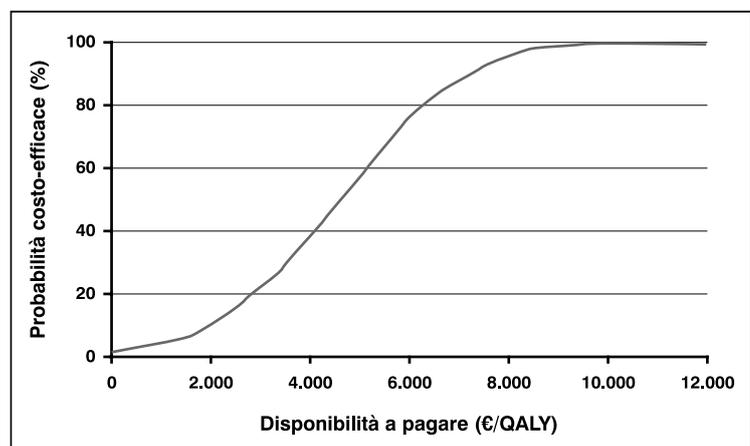
La Figura 2 presenta la dispersione delle 1.000 stime di costo-efficacia incrementale. Il grafico propone i costi incrementali sull'asse delle ordinate e la differenza in termini di QALY sull'asse delle ascisse. Si può notare come tutti i punti siano concentrati nel I e II quadrante ovvero tiotropio risulti superiore dal punto di vista clinico (valori sempre positivi di QALY guadagnati). I costi legati al gruppo tiotropio

risultano generalmente superiori, tranne nel 2% dei casi in cui il farmaco domina l'alternativa (efficacia maggiore e costi inferiori). Il punto romboidale indica il valore medio del rapporto di costo-efficacia.

Oltre allo scatterplot è possibile rappresentare le stime di ICER con la curva di accettabilità della costo-efficacia, in cui viene rappresentata la probabilità di una strategia di essere la scelta appropriata in funzione di livelli crescenti di disponibilità a pagare per unità di beneficio clinico (in questo caso un QALY). Dalla cur-

**Figura 2**

Scatterplot delle 1.000 stime di ICER prodotte dalla PSA. La retta rappresenta il valore della costo-efficacia media

**Figura 3**

Curva di accettabilità della costo-efficacia incrementale

va emerge che tiotropio ha una probabilità del 50% di essere costo-efficace, se il decisore di spesa è disposto a spendere fino a € 4.600 per guadagnare un QALY. Tale probabilità sale al 100% (certezza di scelta appropriata) per una *willingness to pay* di € 9.300 (Figura 3).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'applicazione del modello Spiriva®, originariamente costruito sui dati emersi dal trial UPLIFT, al sottogruppo di pazienti con stadio GOLD II all'arruolamento indica che anche in questi pazienti l'inclusione di tiotropio nella terapia routinaria della BPCO comporta un guadagno in termini di anni di vita e di QALY a fronte di un incremento di costi. In termini di efficacia, il presente modello stima un guadagno incrementale medio di tiotropio vs RC di 0,70 LY e una differenza in termini di QALY guadagnati pari a 0,77; tale valore è lievemente maggiore rispetto al guadagno di sopravvivenza assoluta in quanto il decremento della qualità di vita che fisiologicamente accompagna il progredire della BPCO è più lento nel gruppo tiotropio (+ 0,89 punti SGRQ/anno) rispetto al controllo (+ 0,99 punti SGRQ/anno). Confrontando questi outcome con quelli emersi dalla simulazione per l'intera coorte UPLIFT [12] emerge un miglioramento per i pazienti GOLD II dell'efficacia di tiotropio (tiotropio vs RC per l'intera coorte + 0,50 LY e + 0,42 QALY). L'aumento dell'efficacia stimata dal modello è riconducibile a una maggiore riduzione della mortalità, un minor declino del livello di FEV1 e un maggiore impatto sulla qualità di vita riscontrati fra i pazienti GOLD II ricevanti tiotropio vs il gruppo controllo, rispetto a quanto emerso per l'intera popolazione UPLIFT. Fra i pazienti GOLD II, l'inclusione di tiotropio nel trattamento di routine ha permesso di evitare mediamente 1,6 riacutizzazioni a paziente; nella coorte intera tale differenza risulta più limitata, scendendo a 0,8. Se da un lato ci si aspetterebbe una tendenza opposta, cioè che il maggior guadagno in termini di sopravvivenza riscontrato per i pazienti GOLD II si traducesse in un aumento, proporzionale a tale guadagno, degli episodi acuti riportati dal gruppo attivo, dall'altro la maggior riduzione del rischio di riacutizzazioni emerso dai dati sperimentali elaborati da

Decramer e colleghi (tiotropio vs controllo RR di riacutizzazione 0,86 per intera coorte e 0,80 per GOLD II) spiega tale inversione.

In termini economici, il costo incrementale di tiotropio rispetto al trattamento di routine (maggiore costo di acquisizione del farmaco al netto del minor costo per la gestione delle riacutizzazioni e degli eventi avversi gravi) risulta pari a circa 3.500 euro, per l'intera vita residua dei pazienti GOLD II. Esso è sovrapponibile a quello emerso per l'intera popolazione UPLIFT, che risultava inferiore di soli 150 euro. La similitudine di questi due risultati è spiegabile con il fatto che da un lato il maggior guadagno di sopravvivenza riscontrato fra i pazienti GOLD II rispetto all'intera coorte induce un proporzionale aumento del costo routinario incrementale a sfavore di tiotropio e dall'altro al fatto che nel sottogruppo GOLD II l'uso di tiotropio riduce in maniera più sostanziale, rispetto alla popolazione UPLIFT totale, il numero di riacutizzazioni, bilanciando quasi totalmente il suddetto aumento. In termini di ICER, un anno di vita guadagnato con l'inclusione di tiotropio nella RC costa circa 5 mila euro rispetto alla sola RC; il costo per QALY, dato il maggior guadagno in termini di efficacia, è inferiore di circa 500 euro. Ancora inferiore è il costo per riacutizzazione evitata che risulta poco superiore ai 2 mila euro. Per le ragioni espone in precedenza, tali valori sono inferiori a quelli emersi per l'intera coorte UPLIFT: fra i pazienti GOLD II, la maggiore efficacia incrementale a fronte di costi simili migliora la performance farmacoeconomica di tiotropio (Tabella VII).

Analizzando le principali soglie adottate in letteratura per definire l'accettabilità e la convenienza di un intervento sanitario, che variano fra 20 mila dollari e 30 mila sterline per QALY guadagnato a seconda del periodo storico e del contesto locale [23-26], si evidenzia come già i risultati emersi per l'intera coorte risultassero ben al di sotto di tali *benchmark*. I valori di ICER emersi nella presente analisi, evidenziano come il trattamento continuativo con tiotropio, già costo-efficace nella popolazione generale, sia associato a una maggior convenienza se impiegato fin dai primi stadi di gravità. Fra i limiti di questa analisi occorre annoverare l'adozione dell'intero beneficio in termini di riduzione della mortalità, emerso nel trial UPLIFT fra i pazienti trattati con tiotropio, che include una porzione di efficacia apparentemente non spiegabile esclusivamente attraverso il suo effetto sul FEV1. Tuttavia nella precedente pubblicazione [12], la costruzione di uno scenario alternativo, in cui l'efficacia aggiuntiva non era stata considerata nell'elaborazione, ha dimostrato che la sua rimozione non era in grado di influenzare in misura sostanziale il rapporto di costo-efficacia incrementale. Gli altri limiti metodologici riscontrabili sono, come per l'analisi originaria, quelli intrinseci alle tecniche di

ICER	GOLD II	UPLIFT
€/LY guadagnato	5.062	6.698
€/QALY guadagnato	4.548	7.916
€/riacutizzazione evitata	2.258	4.240

Tabella VII

Risultati di costo-efficacia e costo-utilità incrementali: confronto della simulazione per il sottogruppo GOLD II e per la coorte totale dello studio UPLIFT [12]

LY = Life Year; QALY = Quality Adjusted Life Year

modellizzazione che combinano differenti fonti al fine di estendere i risultati sperimentali nel tempo e a contesti locali differenti.

In generale i risultati della presente analisi confermano il buon profilo di costo-efficacia di tiotropio nel trattamento della BPCO, sottolineando la sua convenienza in gruppi di pazienti in cui la patologia non è ancora in stadi avanzati

e in cui il beneficio clinico del farmaco è reso più evidente dalla maggiore funzionalità respiratoria residua.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata supportata da Boehringer Ingelheim Italia e Pfizer Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO - World Health Organization, 2007. Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases: A comprehensive approach. Disponibile on line all'indirizzo http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/index.html (ultima consultazione dicembre 2010)
2. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. ERS-ELF. European Respiratory Society and European Lung Foundation. The European Lung White Book: The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe. Sample chapter on COPD. Sheffield: ERSJ, 2003
3. CINECA – Consorzio Mario Negri. Epidemiologia assistenziale della Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva. Analisi 2004
4. Health Search. VI REPORT. Istituto di ricerca della società italiana di medicina generale. Anno 2009/2010. Disponibile on line all'indirizzo http://www.healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIReport_2009-2010/HS_VReport-2010_HiRes.pdf (ultima consultazione dicembre 2010)
5. Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MPMH. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med* 2004, 98: 883-91
6. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003, 123: 784-91
7. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prütz C et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002, 96: 700-8
8. Scullion JE. The development of anticholinergics in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 33-40
9. Rice KL, Kunisaki KM, Niewoehner DE. Role of tiotropium in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 95-105
10. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al.; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54
11. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8
12. Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *Eur J Health Econ* 2010 [Epub ahead of print]
13. Koleva D, Motterlini N, Banfi P, Garattini L; Study Group BIC. Healthcare costs of COPD in Italian referral centres: a prospective study. *Respir Med* 2007; 101: 2312-20
14. Servizio Statistica del Comune di Ferrara: Indagine campionaria triennale sulle Condizioni di vita a Ferrara - Anno 2003. Disponibile on line all'indirizzo http://servizi.comune.fe.it/attach/statistica/docs/informanumeri7_04abitudine_al_fumo_e_obesita.pdf (ultima consultazione dicembre 2010)
15. ISTAT - Tavole di mortalità. Anno 2006. Disponibile on line all'indirizzo <http://demo.istat.it/unitav/index.html?lingua=ita> (ultima consultazione dicembre 2010)
16. WHO/Europe. European health for all database (HFA-DB). Disponibile on line all'indirizzo <http://data.euro.who.int/hfad/> (ultima consultazione dicembre 2010)
17. Hoogendoorn M, Rutten-van Mólken MP, Hoogenveen RT, van Genugten ML, Buist AS, Wouters EF et al. A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 223-33

18. Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 2003; 22: 444-9
19. Lucioni C, Donner CF, De Benedetto F, Lusuardi M, Mazzi S, Paggiaro PL et al. I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello Studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD). *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2005; 7: 119-34
20. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale 2007. Disponibile on line all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_osmed_2007.pdf (ultima consultazione aprile 2011)
21. DRG. Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. “Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie”. Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006
22. SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera). Statistiche sui ricoveri ospedalieri. Disponibile on line all'indirizzo http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp
23. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992; 146: 473-81
24. Tosteson AN. Quality of life in the economic evaluation of osteoporosis prevention and treatment. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 58S-62S
25. Raftery J. NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *BMJ* 2001; 323: 1300-3
26. Kanis JA, Jonsson B. Economic evaluation of interventions for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 765-7