

Sviluppo e implementazione di un modello farmacoeconomico per valutare la costo efficacia di un ACE-inibitore nella prevenzione del rischio cardiovascolare



Sergio Iannazzo*, Lorenzo Pradelli§, Mario Eandi§

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) remains one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. Since several pharmacological approaches are available for the reduction of incidence and severity of cardiovascular events and health resources in modern managed care systems are limited, the evaluation of the clinical and economical consequences of any treatment is very valuable for decision-makers and physicians.

In this article we present a flexible pharmacoeconomic model that permits the calculation of the marginal cost-effectiveness of cardiovascular prevention with ramipril, a drug of the class of ACE-inhibitors. The clinical data used for the modelization are derived from the HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study, a landmark cardiovascular prevention study that showed how the benefits of ACE-inhibition with ramipril go beyond the effects on blood pressure, while Italian epidemiological, demographic and economical data make the results applicable to the Italian population.

The model, structured as a decision tree comparing the alternatives "to treat" or "not to treat" with Markov chains at the terminal nodes, calculates the marginal cost-effectiveness of the preventive treatment in terms of cost/year of life saved. The model is characterized by high flexibility, as it allows health decision-makers to set epidemiological and economical data in order to reflect the local population at high risk for developing cardiovascular diseases.

The model was tested on a high risk population, formed by all acute myocardial infarction survivors in Italy, and indicated that life-long treatment of this patients would yield significant clinical benefits, with a cost-effectiveness of 3,932 euro/year of life saved. This value is well below the standards that are considered acceptable, and offsprings from the partial offset of pharmaceutical costs caused by the reduction in the expenses for diagnosis and treatment of the cardiovascular events avoided with the preventive therapy.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2003; 4 (3): 169-179

INTRODUZIONE

Nonostante i notevoli progressi che la medicina ha compiuto negli ultimi anni in materia di comprensione, diagnosi e cura delle malattie cardiovascolari, queste continuano ad essere la principale causa di morte nei paesi sviluppati e mostrano un preoccupante aumento di incidenza anche nei paesi in via di sviluppo. A livello mondiale, le malattie cardiovascolari provocano una morte su tre, con un numero complessivo di decessi stimato intorno ai 17 milioni nel solo 1999, di cui l'80% nei paesi in via di sviluppo [1]. Studi recenti, condotti nell'ambito del progetto MONICA, indicano che nel 2000 vi erano oltre 260.000 casi prevalenti di coronaropatia in Italia, con un importante

aumento rispetto alla situazione osservata solo 10 anni prima, nel 1990 [2]. I fattori di rischio cardiovascolare ben identificati comprendono l'ipertensione, l'età, il sovrappeso e l'obesità, il fumo di tabacco, uno stile di vita sedentario, alti livelli plasmatici di colesterolo, il diabete e la precedente comparsa di segni di malattia cardiovascolare [3-6]. Il *National Cholesterol Education Program*, ente americano dedicato alla prevenzione del rischio cardiovascolare, suddivide i determinanti del rischio in varie categorie: malattia aterosclerotica e/o coronarica (in cui viene compreso anche il diabete) in atto, fattori di rischio principali definitivamente stabiliti e secondari non definitivamente accertati; i fattori di rischio possono inoltre essere ulteriormente suddivi-

*SEEd srl, Torino
§ Dipartimento di Farmacologia, Università di Torino

si in modificabili e non. Un quadro complessivo dei determinanti del rischio cardiovascolare è presentato in Tabella 1.

La molteplicità dei fattori di rischio viene riflessa nella gran varietà di approcci terapeutici e preventivi oggi disponibili nei confronti delle malattie cardiovascolari, che comprendono interventi di tipo farmacologico e non farmacologico. Nell'ambito della profilassi farmacologica del rischio cardiovascolare le recenti linee-guida europee e statunitensi tendono a superare le differenze tra prevenzione primaria e secondaria e considerano piuttosto di trattare preventivamente tutti i soggetti ad alto rischio, ad esempio tutti coloro per i quali, in base alla presenza di fattori di rischio, sia prospettabile una probabilità superiore al 20% di andare incontro ad un evento cardiovascolare maggiore (morte, infarto, ictus, rivascolarizzazione) entro dieci anni.

Tra i farmaci che si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari vi sono l'acido acetilsalicilico [3], gli inibitori della idrossimetil-glutaril coenzima A (HMGCoA) reductasi (statine) [4-5], i beta-bloccanti [6] e gli ACE-inibitori [7]. Di fronte a questa varietà di opzioni, talvolta complementari ma spesso alternative, e nell'ambito della strutturale limitatezza delle risorse disponibili nei moderni sistemi sanitari, il decisore sanitario, e più in generale il medico, ha bisogno di strumenti che gli permettano di prendere una decisione razionale.

La farmacoeconomia è una disciplina a cavallo tra scienze mediche ed economiche che si prefigge come obiettivo l'analisi delle conseguenze cliniche ed economiche delle scelte mediche, attraverso l'esplicitazione e il confronto delle implicazioni che esse comportano. Lo strumento principe per attuare una scelta razionale del trattamento più conveniente tra

le alternative disponibili è rappresentato dall'analisi costo efficacia (CEA).

Mediante questa tecnica vengono comparati i costi, valutati in termini monetari, e l'efficacia e/o utilità terapeutiche, valutate con diversi indicatori clinici (anni di vita guadagnati, eventi evitati, anni di vita guadagnati ponderati per la qualità - QUALY-, ecc.).

Nel caso in cui le alternative considerate possano essere ritenute equivalenti come efficacia o utilità, la decisione viene assunta confrontando unicamente i costi, secondo la tecnica nota come "minimizzazione dei costi": l'alternativa più conveniente è quella che comporta minori costi per il decisore. Quando l'efficacia o l'utilità dei trattamenti confrontati sono significativamente differenti, la decisione è più complessa e viene assunta confrontando sia i costi sia i livelli di efficacia delle alternative. La scelta è semplice quando un nuovo trattamento è più efficace e meno costoso di un'alternativa presa come riferimento: in questo caso si dice che il nuovo trattamento è dominante sull'alternativa, che è dominata e quindi da scartare. Spesso, tuttavia, un nuovo trattamento farmacologico risulta più efficace ma anche più costoso dell'alternativa di riferimento. In tal caso la decisione è più complessa e deve essere attuata stimando il rapporto costo/efficacia marginale (C/E marginale), ossia il rapporto tra costo marginale (o incrementale) ed efficacia marginale. La nuova terapia viene giudicata conveniente se il valore del rapporto costo/efficacia marginale non supera un valore soglia, convenzionalmente stabilito dalla società come accettabile (ad esempio non superiore al costo/QALY o al costo/YOL della dialisi).

In questo lavoro presentiamo un modello farmacoeconomico di analisi decisionale che permette di calcolare la costo efficacia margi-

	Modificabili	Non modificabili
Malattia aterosclerotica e/o coronarica		<ul style="list-style-type: none"> - Coronaropatia clinicamente evidente - Occlusione carotidea sintomatica - Arteriopatia periferica - Aneurisma aorta addominale - Diabete mellito
Fattori di rischio principali	<ul style="list-style-type: none"> - Colesterolemia LDL elevata - Abitudine al fumo di sigaretta - Ipertensione - Colesterolemia HDL bassa 	<ul style="list-style-type: none"> - Familiarità per malattia coronarica precoce - Età (> 45 uomini, > 55 donne)
Fattori di rischio secondari	<ul style="list-style-type: none"> - Obesità - Inattività fisica - Dieta aterogenica 	<ul style="list-style-type: none"> - Lipoproteina (a) - Omocisteina - Fattori protrombotici e proinfiammatori - Intolleranza glucidica - Aterosclerosi subclinica

Tabella 1
Determinanti del rischio cardiovascolare

nale di un trattamento di prevenzione del rischio cardiovascolare con ramipril, un farmaco della classe degli ACE-inibitori, utilizzando i dati specifici di singole popolazioni. Il modello può quindi rappresentare un utile supporto al decisore istituzionale che desidera verificare la compatibilità economica e la convenienza di specifici programmi di prevenzione farmacologica del rischio cardiovascolare calibrati sui dati epidemiologici dell'area o sistema assistenziale in cui opera.

MATERIALE METODI

Studio HOPE

Gli ACE-inibitori sono farmaci introdotti verso la fine degli anni '80 che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, implicato nella regolazione del tono vasale e di altre funzioni fisiologiche, utilizzati principalmente per la terapia dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco. In seguito a osservazioni che indicavano come gli ACE-inibitori fossero in grado di sortire effetti clinici favorevoli anche indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa [8-10], è stato condotto uno studio clinico molto ben progettato, denominato *Heart Outcomes Prevention Evaluation* [7], per la valutazione degli esiti cardiovascolari di un trattamento di prevenzione secondaria con ramipril, un ACE-inibitore dalla lunga durata d'azione. Lo studio, multicentrico, randomizzato in doppio cieco e controllato versus placebo, ha arruolato un totale di 9.297 pazienti ad alto rischio cardiovascolare (soggetti che avessero almeno 55 anni di età e una storia di coronaropatia, ictus, vasculopatia periferica oppure fossero affetti da diabete e presentassero un altro fattore di rischio cardiovascolare), di cui circa la metà è stata assegnata al trattamento con ramipril (10 mg/die per la maggioranza dei pa-

zienti, dopo un breve periodo di run-in) e l'altra ha ricevuto placebo. Come end-point primario è stato adottato un parametro combinato, costituito da infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari, mentre tra gli end-point secondari sono state valutate separatamente le incidenze di insufficienza cardiaca, arresto cardiaco e stenosi coronarica con necessità di rivascolarizzazione. Il disegno dello studio prevedeva la prosecuzione del trattamento per 5 anni, ma gli evidenti vantaggi del ramipril, osservati con analisi ad interim previste dal protocollo sperimentale, hanno indotto il comitato indipendente di monitoraggio dello studio a raccomandare l'interruzione precoce (dopo 4,5 anni) della sperimentazione, per la chiara evidenza dell'efficacia del farmaco studiato. L'analisi statistica ha evidenziato una significativa riduzione dell'end-point primario (14% vs 17,8%, rischio relativo 0,78, intervallo di confidenza al 95%: 0,70-0,86, $p < 0,001$) e degli altri esiti clinici valutati (vedi Tabella 2), associata ad un'ottima tollerabilità del farmaco.

I risultati dello studio HOPE hanno grande rilevanza per svariate ragioni. Innanzitutto, il disegno sperimentale, la durata del periodo di osservazione e la numerosità del campione reclutato conferiscono grande potenza statistica ai risultati. In secondo luogo, i soggetti arruolati erano piuttosto eterogenei per condizione clinica, età, sesso e altri fattori, ma le analisi condotte hanno rivelato che il trattamento con l'ACE-inibitore è in grado di apportare un beneficio in tutta la gamma dei pazienti studiati, con riduzioni relative del rischio sovrapponibili nei vari sottogruppi analizzati. Inoltre, il beneficio associato al trattamento è apparso essere precoce e duraturo e la differenza di incidenza degli eventi cardiovascolari tra il gruppo trattato e il gruppo che ha ricevuto placebo è risultata persistente, indicando che l'effetto preventivo non si esaurisce con il passare del tempo. Infine, ma forse questo è il dato più interessante e sorprendente, i benefi-

cc	Gruppo Ramipril (n=4645)	Gruppo Placebo (n=4652)	Rischio Relativo (IC 95%)	Valore di p
End-point primario	651 (14,0%)	826 (17,6%)	0,78 (0,70 - 0,86)	< 0,001
Morte da cause cv	282 (6,1%)	377 (8,1%)	0,74 (0,64 - 0,87)	< 0,001
Infarto miocardico	459 (9,9%)	570 (12,3%)	0,80 (0,70 - 0,90)	< 0,001
Ictus	156 (3,4%)	226 (4,9%)	0,68 (0,56 - 0,84)	< 0,001
Rivascolarizzazione	742 (16,0%)	852 (18,3%)	0,85 (0,77 - 0,94)	0,002
Insufficienza cardiaca	417 (9,0%)	535 (11,5%)	0,77 (0,67 - 0,87)	< 0,001
Arresto cardiaco	37 (0,8%)	59 (1,3%)	0,62 (0,41 - 0,94)	0,02

Tabella 2
Risultati dello studio
HOPE

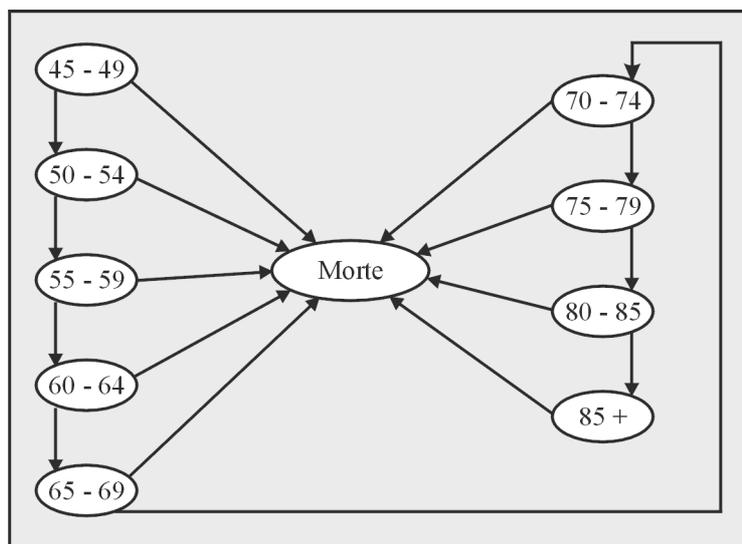


Figura 1
Catena di Markov

ci indotti dal trattamento con ramipril sono stati apparentemente indipendenti dalla riduzione della pressione arteriosa, che mediamente è stata di 3/2 mm Hg, e sono occorsi anche nei pazienti che già stavano assumendo diversi farmaci per il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione compresa.

Le ragioni sopraelencate sono alla base della nostra scelta di utilizzare i dati HOPE per la costruzione della parte clinica del modello farmacoeconomico, che è poi stato alimentato con dati demografici ed epidemiologici nazionali per potenziarne l'applicabilità alla popolazione italiana.

**Modello farmacoeconomico:
note introduttive**

Il modello farmacoeconomico calcola la costo efficacia marginale di un trattamento di prevenzione secondaria con ramipril su un gruppo ad alto rischio cardiovascolare, simulando l'evoluzione temporale del gruppo con e senza il trattamento (per semplicità gruppo trattato e gruppo non trattato) e mettendo a confronto le due situazioni. In particolare:

- la simulazione è condotta fino alla morte del totale degli individui dei due gruppi;
- l'efficacia è calcolata confrontando la sopravvivenza totale in anni del gruppo trattato con quella del gruppo non trattato. L'efficacia del trattamento è dunque calcolata in termini di anni di sopravvivenza guadagnati dal gruppo trattato in virtù del farmaco;
- il costo del trattamento, utilizzato per il calcolo di costo efficacia, è calcolato mediante la differenza di costo totale dei due gruppi;
- per effettuare la simulazione abbiamo costruito un semplice modello decisionale (con alternativa trattamento / non trattamento) con catene di Markov nei rami terminali. Il valore dei nodi terminali, dato dal calcolo della catena di Markov, rappresenta la sopravvivenza in anni e/o il costo totale del gruppo considerato.

Fasce d'età MASCHI	Mortalità CV	Mortalità totale	Mortalità altre cause	Fasce d'età FEMMINE	Mortalità CV	Mortalità totale	Mortalità altre cause
0	0,00012	0,00588	0,00576	0	0,00009	0,00506	0,00497
1-4	0,00003	0,00026	0,00023	1-4	0,00010	0,00032	0,00022
5-14	0,00002	0,00019	0,00017	5-14	0,00002	0,00013	0,00011
15-24	0,00004	0,00081	0,00077	15-24	0,00002	0,00025	0,00023
25-34	0,00010	0,00109	0,00099	25-34	0,00004	0,00042	0,00038
35-44	0,00032	0,00167	0,00135	35-44	0,00012	0,00083	0,00071
45-54	0,00105	0,00386	0,00281	45-54	0,00035	0,00204	0,00169
55-59	0,00225	0,00800	0,00575	55-59	0,00076	0,00381	0,00305
60-64	0,00408	0,01364	0,00956	60-64	0,00147	0,00611	0,00464
65-69	0,00737	0,02259	0,01522	65-69	0,00311	0,01010	0,00699
70-74	0,01316	0,03647	0,02331	70-74	0,00687	0,01788	0,01101
75-79	0,02313	0,05673	0,03360	75-79	0,01448	0,03210	0,01762
80-84	0,04500	0,09669	0,05169	80-84	0,03457	0,06425	0,02968
>=85	0,09332	0,17519	0,08187	>=85	0,09204	0,15069	0,05865

Tabella 3
Mortalità della popolazione generale italiana suddivisa in classi omogenee per sesso ed età (fonte: dati ISTAT 2002, la probabilità di morte per altre cause è calcolata per differenza dalla probabilità di morte totale)

Catena di Markow

Nella modellizzazione, i soggetti vengono suddivisi in classi di età, ognuna composta da raggruppamenti di 5 anni. La catena di Markow da applicare ai rami terminali dell'albero decisionale è formata da 10 stati che corrispondono alla sopravvivenza in ciascuna delle 9 classi di età considerate (da 45 a più di 85 anni) e da uno stato assorbente corrispondente alla morte per tutte le cause (cardiovascolari + morte per altre cause).

Ogni ciclo del modello viene fatto corrispondere a 5 anni di vita, per cui ad ogni iterazione tutta la popolazione di uno stato muore (di cause cardiovascolari o di altre cause) o passa allo stato di età successivo.

Per lo stato *i*-esimo, dunque, esistono le seguenti probabilità di transizione:

- $\pi_i M$ probabilità di morte per tutte le cause nei prossimi 5 anni;
 $1 - \pi_i M$ probabilità di sopravvivere nei prossimi 5 anni (di passare allo stato d'età successivo).

Probabilità iniziali

La probabilità iniziale di ritrovarsi in ciascuno stato (escluso quello assorbente, per definizione vuoto all'inizio della simulazione) corrisponde alla proporzione di soggetti facenti parte del gruppo a rischio (per la definizione del gruppo a rischio si veda più avanti) che hanno un'età compresa nei limiti della classe in questione.

Calcolo delle probabilità di transizione

Il calcolo delle probabilità di transizione del modello è basato sui dati della Tabella 3, contenenti le probabilità di morte cardiovascolare e morte per altre cause, divise per fasce d'età della popolazione italiana, come fornite dall'ISTAT [11].

Per il calcolo esplicito della mortalità dei soggetti a rischio, in ciascun gruppo omogeneo per età e sesso, si è proceduto come segue:

- si è considerato il rischio di morte per cause cardiovascolari in un campione italiano dalle stesse caratteristiche demografiche di quello dello studio HOPE (età media +/- DS = 66 +/- 7 anni, 72,5% uomini e 27,5% donne). Da Tab. 3 il rischio di morte CV per uomini e donne in una fascia di età compresa tra i 65 e i 69 anni è:

- 0,737% per gli uomini

- 0,311% per le donne

Il rischio medio di un campione italiano con le stesse caratteristiche demografiche del campione HOPE è dunque:

$$0,275 \cdot 0,311\% + 0,725 \cdot 0,737\% = 0,620\%$$

- si è calcolato il rischio annuale di morte CV del gruppo HOPE non trattato per estrapolazione dai dati dello studio HOPE stesso (numero di morti cardiovascolari nel gruppo non trattato in 4,5 anni di studio = $377/4652$) = 1,80% annuoⁱ
- dal rapporto tra i due tassi emerge che il rischio medio di mortalità cardiovascolare di un soggetto che soddisfa i criteri di rischio di HOPE è $1,80/0,62 = 2,9$ volte quello della popolazione generale italiana
- assumendo che il rapporto calcolato al punto precedente rimanga costante per i due sessi e le varie fasce d'età (assunzione supportata dalle analisi statistiche per sottogruppi condotte nell'ambito del HOPE stesso), si ottengono le probabilità di morte cardiovascolare per un gruppo italiano a

Nota i

In questo caso, e in altre situazioni analoghe nel processo di modellizzazione che richiedevano l'estrapolazione dei tassi annuali da quelli quinquennali, o viceversa, abbiamo utilizzato un approccio a capitalizzazione semplice, anziché composta, per ragioni di semplicità di calcolo e previo accertamento della sostanziale sovrapponibilità dei risultati

Fasce d'età MASCHI	Mortalità CV	Mortalità altre cause
45-54	0,00305	0,00281
55-59	0,00653	0,00575
60-64	0,01183	0,00956
65-69	0,02137	0,01522
70-74	0,03816	0,02331
75-79	0,06708	0,03360
80-84	0,13050	0,05169
>=85	0,27063	0,08187

Fasce d'età FEMMINE	Mortalità CV	Mortalità altre cause
45-54	0,00102	0,00169
55-59	0,00220	0,00305
60-64	0,00426	0,00464
65-69	0,00902	0,00699
70-74	0,01992	0,01101
75-79	0,04199	0,01762
80-84	0,10025	0,02968
>=85	0,26692	0,05865

Tabella 4

Probabilità di morte per un gruppo italiano a rischio (la prob. di morte CV è ricavata da Tab. 2 moltiplicando per un fattore 2,9; la prob. di morte per altre cause è invariata)

rischio.

Nel gruppo trattato con ramipril, si moltiplicano i tassi di mortalità CV di Tab. 4 per il tasso di riduzione di morte cardiovascolare osservato nella popolazione trattata dello studio HOPE, lasciando sempre immutati i tassi di mortalità per cause non cardiovascolari.

Calcolo della sopravvivenza totale

L'efficacia della prevenzione è misurata in termini di anni di sopravvivenza totale guadagnati dal gruppo a rischio, attualizzati al tasso di sconto (5%).

L'attesa di vita di ciascun gruppo è calcolata risolvendo le quattro catene di Markow, corrispondenti al gruppo trattato (maschi e femmine) e al gruppo non trattato (maschi e femmine), attribuendo ad ogni ciclo (istante t) un guadagno (per lo stato i-esimo, escluso lo stato di morte).

In pratica, per ogni stato, ad ogni ciclo, la popolazione che sopravvive (e passa allo stato successivo) guadagna 5 anni, mentre quelli che muoiono ne guadagnano 2,5.

Il calcolo della singola catena termina quando il totale della popolazione si ritrova nello stato assorbente, ossia è deceduto.

Per il calcolo dell'attualizzazione si suppone che gli anni di vita siano guadagnati a metà del ciclo.

Struttura dei costi

Il costo attribuito dal modello ad ogni gruppo è un costo complessivo, ovvero il costo del trattamento con ramipril (nel solo gruppo trattato), sommato al costo degli interventi necessari alla diagnosi e alla terapia degli eventi cardiovascolari incidenti nel corso della simulazione ed eventualmente, in base alle scelte dell'utente, ad altre tipologie di costi, quali quelli indiretti e quelli necessari al monitoraggio dello stato di salute dei soggetti.

La valutazione del costo della prevenzione è fatta per differenza tra il costo totale per il gruppo trattato e il gruppo non trattato.

Gli interventi considerati sono quelli mirati alla cura di eventi cardiovascolari la cui incidenza può essere significativamente ridotta dal trattamento con ramipril, come dimostrato dallo studio HOPE:

- infarto miocardico acuto (IMA);
- ictus;
- arresto cardiaco;
- insufficienza cardiaca;
- stenosi coronarica che necessita di rivascularizzazione.

Per la valorizzazione in termini monetari di questi eventi si è deciso di applicare le tariffe nazionali di rimborso dell'ospedale in base ai DRG (Diagnosis Related Groups); queste tariffe si riferiscono ad un ricovero ordinario e sono onnicomprensive, coprono cioè i costi di tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche effettuate sul paziente, nonché il costo alberghiero del ricovero.

Il costo totale è calcolato risolvendo le quattro catene di Markow, corrispondenti al gruppo trattato (maschi e femmine) e al gruppo non trattato (maschi e femmine), attribuendo ad ogni ciclo (istante t) un guadagno (per lo stato i-esimo, escluso lo stato di morte) che sia rappresentativo del costo complessivo. Nel passaggio allo stato di morte si attribuisce un guadagno pari alla metà del costo totale, perché si suppone che la morte avvenga mediamente dopo 2,5 anni.

Il costo totale viene attualizzato al tasso di sconto (5%), supponendo che il guadagno sia attribuito a metà ciclo.

Costo farmaceutico del trattamento

In default, il costo unitario del ramipril considerato dal modello corrisponde al prezzo al SSN, cioè il prezzo al pubblico scontato del 3%. Una confezione di 14 compresse da 5 mg viene venduta al pubblico a 9,90 euro, che scontato ammonta a 9,60 euro. Alla dose di 10 mg/die (dose HOPE), tale confezione è sufficiente per sette giorni di trattamento.

Incidenza e costo degli eventi cardiovascolari

In assenza di dati affidabili sull'incidenza, suddivisa per sesso e fasce d'età, degli eventi cardiovascolari valutati in una popolazione italiana ad alto rischio cardiovascolare, abbiamo optato per l'adozione delle incidenze del grup-

Evento/intervento	DRG	Rimborso
Infarto miocardico acuto	121	3,889 Euro (7,531,000 £)
	122	4,884 Euro (9,456,000 £)
Ictus	14	3,927 Euro (7,603,000£)
Arresto cardiaco	129	4,041 Euro (7,824,000 £)
Insufficienza cardiaca	127	3,092 Euro (5,986,000 £)
Rivascularizzazione coronarica	106	12,911 Euro (25,000,000 £)
	107	15,600 Euro (30,205,000 £)

Tabella 5

DRG e relativi rimborsi degli eventi cardiovascolari considerati

po placebo rilevate nel corso dello studio HOPE, mantenute costanti all'interno delle classi (Tab. 1). Per quanto riguarda i costi, come già accennato, sono state utilizzate le tariffe nazionali di rimborso basate sui DRG, stabilite da decreto ministeriale [12]. La Tab. 5 riassume i costi dei cinque eventi inseriti nel modello decisionale.

Altri costi

Il modello permette di considerare ulteriori voci di costo per la formazione della spesa complessiva, a seconda dell'ottica che l'utilizzatore decide di adottare. È possibile, innanzitutto, attribuire un costo annuale per paziente che copra la spesa sostenuta dal sistema sanitario, o dall'ospedale, per effettuare visite specialistiche di controllo dei soggetti, come suggeriscono le norme di buona pratica clinica nel caso di pazienti ad alto rischio (default: 200 euro/paziente/anno).

Affrontando il problema della prevenzione cardiovascolare dal punto di vista della società, è inoltre opportuno valorizzare anche i costi indiretti degli eventi patologici e della premorienza, uno dei compiti più complicati e controversi nelle analisi farmacoeconomiche. Qualsiasi valutazione del valore economico dello stato di malattia e della morte rischia di essere riduttiva e di apparire grezza o brutale, ma uno degli approcci più seguiti in ambito farmacoeconomico prevede la valorizzazione della perdita di produttività, per cui è stato deciso di adottare questo tipo di impostazione. Il modello consente pertanto di attribuire un valore monetario alla perdita di produttività conseguente al periodo di convalescenza dagli eventi patologici e alla morte precoce in età produttiva (prima dei 65 anni di età).

Flessibilità del modello

Il modello di valutazione farmacoeconomico è stato progettato per permettere ai decisori sanitari, siano essi locali, regionali o nazionali, di soppesare le conseguenze cliniche ed economiche della prevenzione cardiovascolare con ramipril. Per fare ciò, è necessario prevedere la possibilità di impostazioni personalizzate, che consentano di adattare il modello alla popolazione in studio, alla dose del farmaco, alla durata del trattamento, ai costi locali, al tipo di costi che si desidera prendere in considerazione, e così via.

Tenendo in mente tutto ciò, abbiamo cercato di costruire un modello dal minor grado di rigidità possibile, mantenendo fissa e immutabile solamente la struttura dell'albero decisionale, le probabilità di transizione

delle catene di Markov del gruppo non trattato (da cui dipendono quelle del gruppo trattato, con una relazione determinata dall'efficacia del trattamento) e i dati di efficacia tratti dallo studio HOPE. Tutti i parametri di costo e le opzioni terapeutiche possono essere modificati dall'utilizzatore, in modo da riflettere la realtà studiata e permettere la simulazione di varie strategie di prevenzione.

Definizione del gruppo a rischio

Il gruppo considerato deve essere rappresentativo della popolazione locale ad alto rischio cardiovascolare, secondo l'ottica che il decisore segue.

Per la definizione del gruppo a rischio all'interno del modello si deve:

- definire il totale della popolazione presa in considerazione;
- definire la distribuzione della popolazione per fascia d'età e sesso;
- definire per ogni fascia d'età e sesso la percentuale delle persone ad alto rischio cardiovascolare.

La personalizzazione del gruppo a rischio con conseguente modifica dei dati di default (casi prevalenti di sopravvissuti ad infarto in Italia, secondo dati ISTAT) [13] è possibile in modo da permettere al decisore di adattare l'analisi alle caratteristiche della popolazione locale e alla specifica definizione di "alto rischio cardiovascolare" che intende utilizzare.

Trattabilità e compliance

In condizioni realistiche, è difficile immaginare che tutti i soggetti ad alto rischio cardiovascolare possano essere identificati e raggiunti da una campagna di prevenzione. Per questo motivo il modello da noi sviluppato consente di impostare una percentuale di trattabilità del gruppo a rischio definito dall'utente (impostazione di default: 80%).

Per quanto riguarda la compliance, non abbiamo invece inserito alcuna correzione, poiché le analisi dello studio HOPE sono state condotte con un approccio intention-to-treat e il valore di compliance (78,8%) registrato al termine della sperimentazione nel gruppo trattato con ramipril appare ragionevolmente vicino a quelli ottenibili in condizioni reali.

Durata del trattamento e fasce d'età da trattare

Il decisore ha la possibilità di definire l'orizzonte temporale stabilendo:

- per quanti anni eseguire la prevenzione su tutto il gruppo, e/o
- a quale età i pazienti iniziano e/o terminano il trattamento preventivo.

L'impostazione di default del sistema è per una prevenzione prolungata per tutta la vita di tutti i pazienti del gruppo a rischio.

È bene precisare che la modifica della durata del trattamento non altera l'orizzonte temporale del calcolo della catena di Markov che continua in ogni caso fino alla morte del totale dei soggetti, ma produce la modifica delle probabilità di transizione del gruppo trattato che diventano uguali a quelle del gruppo non trattato nel momento in cui la condizione impostata viene raggiunta.

Un'assunzione sottintesa dal modello è che l'efficacia del ramipril, in termini di riduzione del rischio, sia precoce, duratura e costante nel tempo; assunzione che appare ragionevole alla luce della linearità dei risultati dello studio HOPE.

Costi e tassi di sconto

Tutte le voci di costo e i tassi di sconto, per

l'attualizzazione di anni e costi, inseriti nel modello sono modificabili dall'utente, che può impostare i propri dati sia per quanto riguarda la valorizzazione, sia per la scelta delle singole voci da prendere in considerazione o da trascurare.

Analisi di sensibilità

Per verificare la coerenza e la consistenza dei risultati ottenuti, il modello consente di eseguire una serie di analisi di sensibilità a variabile singola, mediante le quali è possibile verificare gli effetti che le oscillazioni dei principali parametri di efficacia e di costo esercitano sul risultato finale.

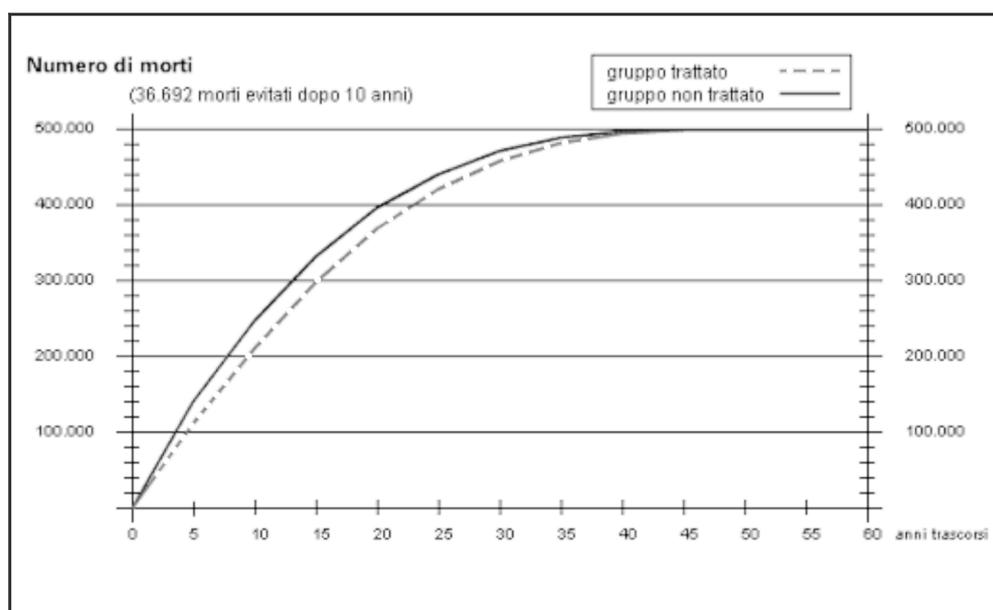
RISULTATI OTTENUTI CON I DATI DI DEFAULT

Una volta sviluppato il modello, abbiamo implementato una simulazione di un trattamento preventivo con ramipril, alla dose di 10mg/die, su tutta la popolazione dei sopravvissuti italiani ad infarto miocardico. I dati necessari a definire tale popolazione sono stati ottenuti dall'ISTAT, sia per quanto riguarda la struttura e la numerosità della popolazione nazionale

Classe d'età	% su totale popolazione	N	% a rischio	N a rischio
45-49	0,066427	1846850,069	1,64%	30288,34
50-54	0,068009	1890847,911	1,64%	31009,91
55-59	0,059594	1656865,581	3,23%	53516,76
60-64	0,058551	1627867,319	3,23%	52580,11
65-69	0,050566	1405884,654	5,60%	78729,54
70-74	0,042726	1187902,803	5,28%	62721,27
75-79	0,03226	896927,6296	6,50%	58300,3
80-84	0,014501	403167,5849	5,78%	23303,09
>=85	0,009667	268777,4632	5,78%	15535,34

Classe d'età	% su totale popolazione	N	% a rischio	N a rischio
45-49	0,063643	1869144,648	0,40%	7476,579
50-54	0,067184	1973152,933	0,40%	7892,612
55-59	0,058467	1717132,314	1,13%	19403,6
60-64	0,05908	1735132,731	1,13%	19607
65-69	0,058024	1704130,544	1,70%	28970,22
70-74	0,050431	1481115,096	2,69%	39842
75-79	0,046379	1362104,995	2,90%	39501,04
80-84	0,028358	832865,1207	4,05%	33731,04
>=85	0,018906	555243,4138	4,05%	22487,36

Tabella 6
Sopravvissuti ad infarto in Italia (Fonte: ISTAT) [13]

**Figura 2**

Curve di mortalità per il gruppo trattato con ramipril e il gruppo non trattato

[14], sia per la prevalenza dei sopravvissuti ad infarto miocardico acuto [13]. Questi dati sono presentati in Tabella 6.

Per questa simulazione abbiamo mantenuto tutte le impostazioni di default del modello, valorizzando anche i costi indiretti dovuti alla perdita di produttività, assegnando un valore di 10.000 euro a ogni anno di premorienza in età produttiva e un valore di 45 euro per ogni giorno di convalescenza, considerata di 10 giorni per evento cardiovascolare.

La simulazione ha fornito i seguenti risultati: il trattamento con ramipril dell'80% della popolazione degli infartuati italiani (499.917 soggetti) ha determinato una significativa riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare, con un costo efficacia di 3.932 euro per anno di vita guadagnato. La prevenzione si è rivelata in grado di far guadagnare un totale di 493.753 anni di vita e di evitare:

- 24.058 infarti miocardici acuti;
- 28.118 nuovi casi di insufficienza cardiaca;
- 22.536 interventi di rivascolarizzazione coronarica;
- 6.620 arresti cardiaci;
- 19.658 ictus.

La simulazione ha messo in evidenza come, per ottenere questi risultati, sia necessario un investimento di circa 2.400 milioni di euro per l'acquisto del farmacoⁱⁱ. È da notare che tale valore non rappresenta il vero costo della prevenzione, in quanto la spesa farmaceutica è in parte compensata dalla riduzione della spesa sostenuta per la diagnosi e la cura degli eventi cardiovascolari evitati. Il costo netto che ne risulta è di circa 1.900 milioni di euro.

Per valutare le conseguenze di strategie preventive alternative, abbiamo condotto due

Nota ii

Per il calcolo del costo farmaceutico puro è stata ripetuta la simulazione escludendo tutte le altre voci di costo

	SCENARIO 1	SCENARIO 2 (5 anni trattamento)	SCENARIO 3 (trattamento 60-80 anni)
Costo efficacia	3.932 euro/anno	4.365 euro/anno	4.336 euro/anno
Anni guadagnati	493.753	162.197	312.203
IMA evitati	24.058	13.663	15.377
Ictus evitati	19.658	8.711	12.493
Scompensi evitati	28.118	14.695	18.099
Rivascolarizz. evitate	22.536	15.249	14.113
Arresti evitati	6.620	2.745	4.192
Costo farmaceutico	2.424 mln euro	987 mln euro	1.607 mln euro
Costo netto	1.941 mln euro	708 mln euro	1.354 mln euro

Tabella 7

Risultati comparati

ulteriori simulazioni sulla medesima popolazione: nel primo caso sono stati trattati tutti gli appartenenti al gruppo, ma per soli 5 anni, nel secondo caso invece il trattamento è stato somministrato solamente nell'arco di tempo compreso tra il 60esimo e l'80esimo anno di vita di ciascun paziente. I risultati comparativi delle tre simulazioni sono mostrati in Tabella 7.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Abbiamo sviluppato un modello farmacoeconomico per la valutazione delle conseguenze cliniche ed economiche di un trattamento di prevenzione secondaria con ramipril su soggetti italiani ad alto rischio cardiovascolare, utilizzando i dati clinici forniti dallo studio HOPE e rafforzandone l'applicabilità alla popolazione nazionale mediante l'utilizzo di dati epidemiologici, demografici ed economici nazionali.

Il modello presenta alcuni limiti e numerosi vantaggi. I limiti principali consistono nell'utilizzo di dati provenienti da popolazioni non necessariamente sovrapponibili a quella italiana per struttura e profilo di rischio (lo studio HOPE è stato condotto in gran parte su pazienti provenienti dal Nord e Sud America e solo in parte dall'Europa Occidentale) e nell'assunzione della costanza e della precocità dell'effetto preventivo del ramipril. Per quanto riguarda il primo punto, numerosi lavori internazionali hanno dimostrato che i dati ottenuti dal più importante studio prospettico in campo cardiovascolare (*Framingham Heart Study*), condotto negli Stati Uniti, sono in gran parte applicabili anche ad altre popolazioni; inoltre, le differenze strutturali ed epidemiologiche sono state corrette grazie all'introduzione di parametri ottenuti da dati demografici ed epidemiologici nazionali. L'assunzione della linearità dell'efficacia del ramipril nel corso del tempo e dell'uniforme riduzione relativa del rischio nei vari sottogruppi è supportata dalle analisi delle tendenze temporali e dalle statistiche per sottogruppi condotte dai ricercatori dello studio HOPE.

I principali vantaggi del modello, invece, consistono nell'utilizzo di dati italiani e nella

considerevole flessibilità, che permette ad ogni decisore sanitario di impostare i dati demografici, clinici ed economici della simulazione in maniera da rispecchiare la struttura, il profilo di rischio e l'ambito economico del proprio bacino d'utenza.

La simulazione condotta, prendendo come esempio di soggetto ad alto rischio cardiovascolare il sopravvissuto ad infarto miocardico acuto, ha fornito la dimostrazione che mediante la somministrazione di ramipril per tutta la durata della vita residua è possibile ottenere benefici clinici ad un costo ragionevole, con un valore di costo efficacia incrementale di 3.932 euro per anno di vita guadagnata. Tale valore è inferiore ai limiti considerati come accettabili per gli interventi sanitari (emodialisi nei soggetti con insufficienza renale cronica) ed è comparabile con quello (1.900 sterline inglesi) ottenuto da Malik et al. [15] utilizzando un approccio diverso e considerando la popolazione inglese, con relativi valori economici.

È da sottolineare, inoltre, che si tratta di una stima conservativa, in quanto non sono stati presi in considerazione altri benefici associati al trattamento con ramipril, quali la riduzione del tasso di nuovi casi di diabete e la riduzione della progressione del danno renale nei diabetici con microalbuminuria, entrambi osservati nello studio HOPE e nel sottostudio micro-HOPE. Il maggior valore di costo efficacia ottenuto con i trattamenti di durata ridotta (scenario 2 e 3) dimostra che la prevenzione prolungata per tutta la vita massimizza i benefici clinici e permette di ottimizzare la convenienza economica.

In conclusione, il modello da noi sviluppato permette di valutare le implicazioni farmacoeconomiche di un trattamento di prevenzione cardiovascolare secondaria con ramipril e dimostra che in quest'ambito il costo farmaceutico della prevenzione è in parte compensato dalla riduzione dei costi sostenuti per la cura degli eventi cardiovascolari evitati, per cui gli indubbi benefici clinici della terapia sono ottenibili con un investimento di risorse sanitarie accettabile.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO World Health Report 2000 CVD infobase.
2. Giampaoli S, Palmieri L, Pilotto L, Vannuzzo D. *Incidence and prevalence of ischemic heart disease in Italy: estimates from the MIAMOD method* Ital Heart J 2001; 2 (5):349-55.
3. *Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – 1: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.* BMJ 1994;308:81-106.

4. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S)*. Lancet 1994; 344:1383-9.
5. Sacks FM. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. N Eng J Med 1997; 335:1001-9.
6. Freemantle N, Clelan J, Young P et al. *Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis*. BMJ 1999; 318:1730-7.
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation study investigators*. N Eng J Med 2000;342:145-53.
8. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. *Emerging role of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection*. Circulation 1994;90:2056-69.
9. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al. *Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction*. Lancet 1992; 340:1173-8.
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial*. N Eng J Med 1992; 327:669-77.
11. ISTAT: Tassi specifici di mortalità per sesso, classe di età, grandi gruppi di cause e area geografica. Anno 1997. *Annuario statistico italiano 2002*: 97-99.
12. *Gazzetta Ufficiale* 300 del 24/12/1994
13. ISTAT: Popolazione per classe di età, tipo di malattia cronica dichiarata e sesso – Anni 1999-2000. *Annuario statistico italiano 2002*: 49.
14. ISTAT: Appendice – caratteristiche strutturali della popolazione. *Annuario statistico italiano 2002*: App.1
15. Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS. *Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction*. Heart 2001;85:539-43.