

Valutazione economica dello studio PROVE-IT

Simona de Portu ⁽¹⁾, Sabato Montella ⁽¹⁾, Simona Cammarota ⁽¹⁾, Anna Citarella ⁽¹⁾, Lorenzo G. Mantovani ⁽¹⁾



ABSTRACT

Introduction: the PROVE-IT (“Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes”) was a comparison of pravastatin 40 mg/die versus atorvastatin 80 mg/die in patients with an acute coronary syndrome (ACS).

Aim: our aim was to investigate the economic consequence of high dose of atorvastatin vs usual-dose of pravastatin in Italian patients with a history of acute coronary syndrome.

Methods: the analysis is conducted on the basis of clinical outcomes of the PROVE-IT study. We conducted a cost-effectiveness analysis, comparing high dose of atorvastatin (80 mg/die) versus usual-dose of pravastatin (40 mg/die) in the perspective of the Italian National Health Service. We identified and quantified medical costs: drug costs according to the Italian National Therapeutic Formulary and hospitalizations were quantified based on the Italian National Health Service tariffs (2008). Effects were measured in terms of morbidity reduction (number of deaths and frequency of hospitalizations).

We considered an observation period of 24 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.

Results: the cost of pravastatin or atorvastatin therapy over the 2 years period amounted to approximately 664.684 millions euro and 909.006 euro per 1,000 patients respectively. Atorvastatin was more efficacious compared to pravastatin and the overall cost of care per 1,000 patients over 24 months of follow-up was estimated at 2.58 millions euro in the pravastatin and 2.57 millions euro in the atorvastatin group, resulting into a cost saving of about 11.000 euro.

Discussion: this study demonstrates that high dose atorvastatin treatment leads to a reduction of direct costs for the National Health System. Atorvastatin therapy is dominant since it is both less costly and more effective than pravastatin. Results were sensitive to either clinical or economic variables.

Keywords: atorvastatin, pravastatin, acute coronary syndrome, cost, Italian National Health System
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(1): 53-56

La presente analisi rappresenta una revisione, alla luce dei cambiamenti avvenuti in termini di prezzi e tariffe, della valutazione economica condotta da Mantovani et al. e pubblicata all'interno del supplemento n.2 del 2007 di questa rivista.

INTRODUZIONE

Recentemente sono stati valutati dallo studio “Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes” (PROVE-IT) [1] gli effetti sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con sindrome coronarica acuta. Tale studio ha confrontato due strategie terapeutiche atte a ridurre il livello di colesterolo: pravastatina a dosaggi standard *versus* atorvastatina a dosaggi elevati, dimostrando come, nei pazienti con sindrome coronarica acuta, un regime terapeutico ipoli-

pemizzante maggiormente aggressivo riduce il rischio di successivi eventi coronarici maggiori più di quanto non faccia un regime terapeutico a dosaggi standard. Sulla base di tali considerazioni il nostro studio si propone di valutare l'impatto economico in Italia dell'utilizzo di dosi elevate di atorvastatina *versus* pravastatina a dosi standard in pazienti con coronaropatia.

METODI

Le informazioni cliniche sono state tratte dallo studio PROVE-IT [1] che ha valutato gli effetti di due differenti strategie terapeutiche (atorvastatina 80 mg/die *vs* pravastatina 40 mg/die) sul rischio di morte per cause cardiovascolari maggiori.

In tale studio sono stati arruolati 4.162 pazienti di età superiore ai 18 anni, ospedalizzati nei 10 giorni precedenti l'arruolamento per sin-

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

Corresponding author
Simona de Portu
sdeportu@unina.it

Variabili	DRG [8]	Costi unitari (€)
Infarto miocardico fatale e non fatale	121,122,123*	4.186,78
Rivascolarizzazioni coronariche	106,107,112*	7.895,66
Angina instabile	140	2.179,45
Ictus fatale e non fatale	14	3.926,62
Pravastatina 40 mg		1,14
Atorvastatina 80 mg		1,56

Tabella I

Costi unitari

* Media ponderata per la frequenza di ospedalizzazioni come risulta dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO 2004)[9]

drome coronarica acuta, infarto del miocardio o angina instabile. I pazienti che rispettavano i criteri di eleggibilità sono stati randomizzati a ricevere pravastatina 40 mg/die (2.063) o atorvastatina 80 mg/die (2.099).

L'end-point primario dello studio è costituito dal tempo di insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte per qualsiasi causa, infarto del miocardio, angina instabile che richieda l'ospedalizzazione, rivascolarizzazione con bypass aortocoronarico o angioplastica e ictus [1].

Su tali basi abbiamo eseguito una valutazione economica utilizzando l'analisi di costo/efficacia [2,3], che ha raffrontato le conseguenze economiche e cliniche dell'utilizzo di una terapia intensiva a base di atorvastatina 80 mg/die rispetto alla terapia standard con pravastatina 40 mg/die. Tale analisi rappresenta una revisione di quella già condotta da Mantovani et al. [4] alla luce dei cambiamenti avvenuti in termini di prezzi e tariffe.

La prospettiva assunta è stata quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, adottando il profilo temporale dello studio PROVE-IT che indica 24 mesi di follow-up medio. Tutte le analisi sono riferite a ipotetiche coorti di 1.000 pazienti [5,6].

L'analisi di costo/efficacia è stata condotta calcolando l'ICER (rapporto costo/efficacia incrementale) come rapporto tra la differenza nei costi delle due alternative in relazione alla differenza di efficacia ed è espresso come costo per morti evitate o per paziente libero da evento.

Effetti

Gli effetti sono stati identificati, misurati e quantificati mediante l'utilizzo delle evidenze dello studio PROVE-IT ed espressi come morti prevenute o paziente libero da evento.

Costi

I costi diretti sanitari, coerentemente con la prospettiva di analisi, sono stati identificati, misurati e quantificati.

Per il calcolo del costo della terapia farmacologica si è utilizzato lo schema terapeutico seguito nello studio PROVE-IT. Tale schema prevedeva che i pazienti che rispettavano i cri-

teri di eleggibilità fossero randomizzati a ricevere 40 mg/die di pravastatina o 80 mg/die di atorvastatina.

Alla fine dei 24 mesi il 33% del gruppo pravastatina e il 30,4% del gruppo atorvastatina ha interrotto il trattamento in modo definitivo a causa di effetti collaterali, necessità del paziente o altri motivi [1].

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 [7]. Per quantificare il costo di atorvastatina 80 mg, è stato ipotizzato un *flat price* sul prezzo di atorvastatina 40 mg.

I costi delle ospedalizzazioni sono stati calcolati in base al sistema tariffario DRG (*Diagnosis Related Group*) [8], come logica conseguenza della prospettiva adottata: in Tabella I si riportano le tariffe associate ad ogni evento clinico. È inoltre stato necessario tenere in considerazione che, per ogni evento clinico valutato, potevano esistere più tariffe, in relazione alla gravità dello stato di salute del paziente alla dimissione: come ad esempio nel caso della rivascolarizzazione, dove 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, poiché non erano accessibili dati sulla gravità [9].

Inoltre nell'analisi non sono stati considerati i costi associati agli eventi avversi da farmaco 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 sono stati riportati solo i risultati scontati.

I costi sono espressi in Euro 2008.

Sensibilità

La robustezza dei risultati ottenuti è stata valutata attraverso un'analisi di sensibilità sul prezzo dei farmaci ($\pm 10\%$), sui costi delle ospedalizzazioni e delle procedure ($\pm 10\%$).

Un'ulteriore analisi di sensibilità è stata condotta sulle procedure di sconto facendo variare il tasso di sconto annuale dal 5% allo 0% [10-12].

Variabili	Pravastatina*		Atorvastatina*		Differenza*
	Numero	Costi totali	Numero	Costi totali	
Infarto miocardico fatale e non fatale	74	305.313,59	66	272.306,72	-33.006,88
Rivascolarizzazioni coronariche	188	1.462.786,05	163	1.268.266,63	-194.519,42
Angina instabile	51	109.534,69	38	81.614,08	-27.920,61
Ictus fatale e non fatale	10	38.694,88	10	38.694,88	0
Morti per eventi coronarici	14		11		
Eventi come da <i>end-point</i> primario	263		224		
Morti per tutte le cause	32		22		
Costi totali per ospedalizzazioni		1.916.329,21		1.660.882,31	-255.446,90
Costo terapia farmacologica		664.684,15		909.006,67	244.322,52
Costi totali		2.581.013,36		2.569.888,98	-11.124,38

Tabella II

Analisi dei costi (€), valori scontati al 3%

* Dati riferiti ad una ipotetica coorte di 1.000 soggetti

RISULTATI

L'obiettivo dello studio PROVE-IT consisteva nel valutare se le statine fossero efficaci nel ridurre gli eventi cardiaci e se il marcato abbassamento del colesterolo fosse in grado di fornire benefici aggiuntivi in pazienti con sindrome coronarica acuta. Dai risultati è emerso che i pazienti sottoposti a regime terapeutico con elevate dosi di atorvastatina hanno mostrato un rischio di morte per eventi coronarici maggiori ridotto rispetto ai pazienti in trattamento con dosi standard di pravastatina. Una terapia aggressiva mostra benefici anche per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari, portando ad una riduzione del 29% nella frequenza di insorgenza di angina instabile e una riduzione del 14% nella frequenza di ricorsi a procedure di rivascolarizzazione. La riduzione del tasso di mortalità (28%) per qualsiasi causa è risultata al limite della significatività, suggerendo che una terapia ipocolesterolemizzante aggressiva è importante non solo per ridurre il rischio di ischemie ricorrenti, ma anche per ridurre il rischio di eventi fatali [1].

Il costo della terapia con pravastatina e atorvastatina nei 24 mesi è stato rispettivamente di circa € 664.684 e di € 909.006 per 1.000 pazienti. I costi totali delle ospedalizzazioni per eventi fatali e non è stato stimato pari a circa 1,9 milioni di euro nel gruppo trattato con pravastatina e pari a circa 1,6 milioni di euro nel gruppo trattato con atorvastatina (Tabella II).

Nel complesso il costo per 1.000 pazienti trattati per un periodo di 2 anni è stato stimato in € 2.581.013 per il gruppo trattato con pravastatina e in € 2.569.888 per il gruppo trattato con atorvastatina, generando così un risparmio di € 11.124. Di conseguenza il trattamento con atorvastatina risulta dominante rispetto al

trattamento con pravastatina, essendo contemporaneamente maggiormente efficace e meno costoso.

I risultati dell'analisi di sensibilità mostrano come atorvastatina, aumentando del 10% i costi delle ospedalizzazioni o alternativamente diminuendo del 10% il costo dei farmaci, rimane dominante; mentre, aumentando il costo dei farmaci o diminuendo il costo delle ospedalizzazioni del 10%, atorvastatina diviene costo-efficace generando un costo per morte evitata pari a € 1.330 e € 1.442 rispettivamente. Se si considerano gli eventi come da *end-point* primario, il rapporto di costo efficacia per paziente libero da evento (morte o evento cardiovascolare) diviene € 369 (diminuendo il costo delle ospedalizzazioni) e € 341 (aumentando il costo dei farmaci).

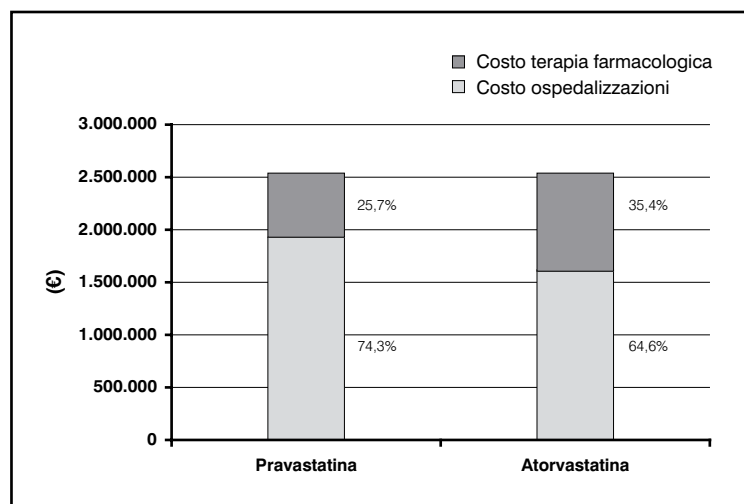


Figura 1

Costi per 1.000 soggetti per 2 anni

DISCUSSIONE

Il presente studio ha permesso di dimostrare come il trattamento con elevate dosi di atorvastatina porti ad una diminuzione dei costi diretti a carico dell'SSN che supera il costo addizionale dovuto al trattamento con atorvastatina. Il risparmio globale è pari a € 11.124,38 per 1.000 pazienti trattati; tale risparmio è da attribuirsi principalmente alla riduzione nell'incidenza delle procedure di rivascolarizzazione.

Lo studio presenta tuttavia alcuni limiti potenziali. Il primo è rappresentato dal fatto che non sono tenuti in considerazione i costi legati alla gestione del paziente non in regime di ricovero, quali ad esempio l'assistenza domiciliare e le terapie farmacologiche concomitanti.

Il secondo è che non sono state incluse le conseguenze indirette di un evento cardiovascolare, quali la perdita o il guadagno di produttività, o le conseguenze intangibili, come la compromissione della qualità di vita associata allo stato di salute. Il motivo è legato al fatto che queste informazioni non erano a nostra disposizione.

Sarebbe comunque interessante valutare come la terapia con statine possa influenzare la produttività dei pazienti. Si ipotizza che i pazienti in trattamento con pravastatina abbiano

subito una maggiore riduzione nella capacità lavorativa a seguito delle più frequenti ospedalizzazioni, si può quindi affermare che l'introduzione nella valutazione economica anche dei costi indiretti avrebbe ulteriormente aumentato i benefici economici derivanti dall'utilizzo di dosi elevate di atorvastatina.

È anche interessante notare che il costo della terapia farmacologica è stato probabilmente sovrastimato. Infatti, per mancanza di informazioni relative alla durata del ricovero, non è stato possibile tenere in conto che il costo della terapia farmacologica è compreso nelle tariffe DRG per il periodo della durata del ricovero: per tale ragione, una parte dei costi relativi alla terapia potrebbe essere stata quantificata due volte.

In accordo con i nostri risultati, il trattamento con dosi elevate di atorvastatina in soggetti con storia pregressa di infarto del miocardio porta in generale ad un risparmio per il SSN. La conoscenza degli effetti non solo clinici, ma anche economici che derivano dall'utilizzo di queste strategie terapeutiche può essere di aiuto al fine di una allocazione più razionale delle risorse.

DISCLOSURE

Il presente studio è stato supportato da Pfizer Italia srl.

BIBLIOGRAFIA

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504
2. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-721
3. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for economic evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997
4. Mantovani LG, Montella S, Citarella A, de Portu S. Valutazione economica dello studio PROVE-IT. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2007; 8 (Suppl 2): 27-30
5. 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
6. 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
7. L'informatore farmaceutico. Milano: OEMF, 2008
8. Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. "Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera". Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006
9. <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>
10. 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
11. Garattini L, Grilli R, Scopelliti D, Mantovani L. A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1995;7: 1-6
12. Capri S, Ceci A, Terranova L, Merlo F, Mantovani LG. Guidelines for economic evaluation in Italy: recommendation from the Italian group of pharmacoeconomic studies. *Drug Inf J* 2001;35:189-201