



Valutazione economica dello studio CARDS

Simona de Portu ⁽¹⁾, Enrica Menditto ⁽¹⁾, Lorenzo G. Mantovani ⁽¹⁾

ABSTRACT

Introduction: cardiovascular diseases (CVD) are the major component of premature mortality, generate disability and are a relevant source of cost. The growing incidence of CVD is associated with lifestyle and other modifiable risk factors. Prevention and preclinical detection of CVD reduce morbidity and mortality. Type 2 diabetes is associated with a substantially increased risk of cardiovascular disease.

Objective: the aim of the study was to evaluate the health economic consequence of medical therapy with atorvastatin for primary prevention of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes in Italy.

Materials and method: in order to reach our objective we drew clinical information from the CARDS study. This economic evaluation was carried out conducting a cost/effectiveness analysis from the perspective of National Health Service (NHS). The analysis was applied to a time horizon in conformity with the observational period adopted in the CARDS study (3.9 years). An incremental cost/effectiveness ratio (ICER) was calculated and is expressed as cost per life years gained (LYG). In order to test the robustness of the results, a one-way sensitivity analysis was performed.

Results: the total cost of atorvastatin therapy over 3.9 years amounts to around 1.5 million of euros per 1,000 patients. The total cost of adding atorvastatin to standard care in people treated for primary prevention of major cardiovascular events in type 2 diabetes as those involved in the CARDS study would entail an additional cost of about 1.2 million of euros per 1,000 patients treated per 3.9 years, with an incremental cost/effectiveness ratio (ICER) equivalent to 36,566 euros per patient per LYG.

Discussion: the current study is the first economic evaluation of CARDS study to the Italian situation. The results of the current study show that hypolipemic therapy with atorvastatin 10 mg in diabetic individuals is to be considered cost effective.

Keywords: cost/effectiveness, atorvastatin, type 2 diabetes

Il presente articolo è già stato pubblicato sulla rivista "Farmeconomia e percorsi terapeutici" nel terzo numero del 2006. Per completezza lo riportiamo anche in questo supplemento dedicato al ruolo delle statine, e in particolare di atorvastatina, nella riduzione del rischio cardiovascolare.

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

INTRODUZIONE

Il peso economico del diabete è sicuramente rilevante per la società. Tale peso è attribuibile a due circostanze: la gestione del diabete in se stesso ed il trattamento delle sue complicanze [1,2]. Il diabete mellito è una malattia molto diffusa associata ad un incremento del rischio di malattie concomitanti e di morte. Si stima che in Europa siano affetti da diabete mellito più di 18,5 milioni di persone [3], mentre la prevalenza di diabete diagnosticato in Italia è del 3% circa [4]. Da un recente studio condotto in Italia risulta che l'incidenza del diabete mellito è di 2,2 per 1000 persone per anno (gli uomini 2,0 e le donne 2,4) [4].

Per quanto riguarda la manifestazione delle complicanze associate alla malattia, esistono numerosi fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo di malattie macrovascolari in soggetti affetti da diabete mellito, tra cui iperglicemia,

ipertensione, dislipidemia e problemi della coagulazione [5]. Inoltre, nei pazienti diabetici, aumenta il rischio di malattie coronariche e cerebrovascolari. L'infarto acuto del miocardio, ad esempio, si manifesta con una frequenza da due a tre volte maggiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici, mentre il rischio di ictus e di sviluppare malattie vascolari periferiche è ancora più elevato.

L'associazione americana per il diabete ha stimato che negli USA nel 2002 globalmente sono stati investiti 132 miliardi di dollari, dove il 70% è da attribuirsi a costi diretti.

Per quanto concerne l'Europa lo studio CODE (*Cost of Diabetes in Europe-type 2*) è nato con lo scopo di stimare in otto nazioni (Belgio, Francia, Germania, Gran Bretagna, Italia, Olanda, Spagna, Svezia) i costi della gestione di pazienti con diabete di tipo 2, dal quale è emerso chiaramente che il diabete richiede cospicue



risorse per il suo trattamento, soprattutto quando è causa di complicanze a lungo termine, quali le malattie cardiovascolari e renali [6].

È stato calcolato che il costo totale del diabete in tutte le nazioni raggiunge i 29 miliardi di euro.

Per quanto riguarda l'Italia, un recente studio ha mostrato che il costo annuo per paziente è di 1.909,6 euro dove i costi diretti rappresentano il 52% [7]. Il costo medio annuale per un individuo senza complicanze è di circa 1.039 euro, stima che cresce alla comparsa della prima complicanza, fino a raggiungere il valore medio di 3.141 euro quando il soggetto presenta 2 o più complicanze. Il valore complessivo delle risorse per la cura delle complicanze supera largamente quello delle risorse per il trattamento del diabete.

La terapia con atorvastatina, un inibitore delle HMG-CoA reductasi relativamente nuovo, si è mostrata efficace nel ridurre i livelli di colesterolo LDL portando significativi benefici nei pazienti con diabete sia in prevenzione primaria che secondaria riducendo significativamente gli eventi cardiovascolari maggiori [8,9].

Obiettivo

L'obiettivo dello studio è stato quello di effettuare una valutazione economica dell'utilizzo di atorvastatina per la prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con diabete di tipo 2 in Italia.

METODI

Le informazioni cliniche sono state tratte dallo studio "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study" (CARDS) [9] che ha valutato gli effetti dell'atorvastatina nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti affetti da diabete di tipo due senza elevati livelli di colesterolo LDL.

Nello studio CARDS 2.838 pazienti diabetici di età compresa tra 40 e 75 anni, senza malattie cardiovascolari, provenienti da 132 centri in UK ed Irlanda sono stati randomizzati a ricevere placebo (1410) o atorvastatina 10 mg/die. L'end-point primario dello studio è stato il tempo all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica o ictus [21]. Lo studio è stato terminato con 2 anni d'anticipo sul previsto per un eccesso di eventi nel gruppo trattato con placebo. La durata mediana del follow-up è stata di 3,9 anni, con un totale di 5,384 e 5,166 anni di osservazione nei gruppi atorvastatina e placebo, rispettivamente. 127 pazienti allocati a placebo (2,46 per 100 anni persona) e 83 (1,54 per 100 anni persona) allocati ad atorvastatina hanno avuto almeno un evento cardiovascolare (riduzione del tasso del 37% [Intervallo di Confidenza del 95% -52% -17%], $P < 0,001$). Atorvastatina ha ridotto il tasso di mortalità

del 27% (IC 95% -48% 1, $P = 0,059$), con 82 morti nel gruppo allocato a placebo e 61 morti in quello allocato ad atorvastatina. Dei soggetti allocati ad atorvastatina, 122 (9%) hanno cessato la terapia con atorvastatina prima della fine dello studio, mentre il 9% dei pazienti allocati a placebo ha comunque ricevuto atorvastatina, prescritta dal proprio medico curante.

La valutazione economica è stata condotta utilizzando l'analisi di costo/efficacia [10], confrontando le seguenti alternative: trattamento standard con aggiunta di terapia ipocolesterolemizzante con atorvastatina 10 mg (ATV) *versus* terapia standard e placebo (PLA).

L'analisi è stata eseguita secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale adottando il profilo temporale dello studio CARDS, che indica 3,9 anni di follow-up mediano.

Le analisi sono riferite ad ipotetiche coorti di 1.000 pazienti.

È stata condotta un'analisi di costo/efficacia, calcolando 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 anno di vita guadagnato (LYG, Life Years Gained).

Effetti

Sono stati identificati, misurati e quantificati gli effetti mediante l'utilizzo delle evidenze dello studio CARDS, espresse con le seguenti misure: eventi evitati, morti prevenute, anni di vita salvati. Per il calcolo degli anni di vita guadagnati è stata effettuata l'ipotesi, corroborata dall'ispezione delle curve di evento, che il guadagno di sopravvivenza sia da ritenersi distribuito uniformemente nel tempo.

Costi

Coerentemente con la prospettiva d'analisi, sono stati identificati, misurati e quantificati i costi diretti sanitari.

Il costo della terapia farmacologica è stato quantificato sulle basi della dose giornaliera e della durata del trattamento utilizzando il prezzo di cessione al SSN dei farmaci (1,03 euro/die) [11].

Nella valutazione del costo dei farmaci è stata considerata la persistenza al trattamento, come riportata nell'articolo dello studio clinico, unitamente alla terapia in aperto dei soggetti assegnati a placebo. In assenza d'informazioni dettagliate, quest'ultima è stata quantificata ipotizzando che anch'essi ricevessero atorvastatina 10 mg/die. I costi delle ospedalizzazioni sono stati calcolati sulla base delle tariffe ospedaliere associate ai DRG (*Diagnosis Related Group*) [12], scelta coerente con la prospettiva adottata.

Le tariffe associate ad ogni evento clinico sono riportate in Tabella I. In relazione alla

Variabile	Descrizione	Costo unitario
Atorvastatina 10 mg	www.agenziafarmaco.it	1,03
IMA fatale	DRG 123	3.510,87
Altri eventi fatali	DRG 129	4.040,76
IMA non fatale	DRG 121	4.243,26
Angina	DRG 140	2.179,45
PTCA/CABG	DRG 106, 107, 112	8.060,61*
ICTUS (fatale e non fatale)	DRG 14	3.926,62

Tabella I

Costi unitari (valori in euro)

* Media ponderata per la frequenza di ospedalizzazioni come risulta dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO 2002)

IMA = Infarto miocardico acuto

CABG = Coronary Artery Bypass Grafting

PTCA = Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

gravità dello stato di salute del paziente alla dimissione potrebbero esistere più tariffe associate a quel tipo di evento clinico, come per esempio nel caso della rivascolarizzazione; in tal caso, poiché dati sulla gravità non erano disponibili, si è utilizzato il costo medio pesato per la frequenza di evento in accordo con le più recenti informazioni disponibili sui ricoveri ospedalieri in Italia [13,14].

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 5%; per semplicità solo

i risultati scontati sono riportati. I costi sono espressi in euro 2005.

Sensibilità

Al fine di determinare la solidità dell'analisi è stata condotta un'analisi di sensibilità sui principali parametri: prezzo dei farmaci ($\pm 10\%$), costi delle ospedalizzazioni e delle procedure ($\pm 10\%$).

RISULTATI

In accordo con i risultati dello studio CARDS, all'utilizzo di atorvastatina è associata una riduzione del 37% dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. L'atorvastatina risulta

Variabile	Atorvastatina		Placebo		Differenza
	Numero	Costo totale	Numero	Costo totale	
IMA fatale	5,60	18.300,34	14,18	46.339,07	-28.038,73
Morti per altre cause cardiache	7,00	26.327,98	2,84	10.681,64	15.646,34
IMA non fatale	17,51	79.594,74	29,08	132.188,19	-52.593,44
Angina instabile	4,90	9.940,30	6,38	12.942,67	-3.002,38
Rivascolarizzazioni coronariche	8,40	63.023,65	12,77	95.810,95	-32.787,30
Ictus fatale	0,70	2.558,43	3,55	12.974,89	-10.416,46
Ictus non fatale	14,00	51.168,57	21,28	77.776,23	-26.607,66
Terapia farmacologica	1,00	1.268.478,14	1,00	60.002,70	1.208.475,44
Costo totale		1.519.392,14		448.716,33	1.070.675,81
Qualsiasi evento	58,12		90,07		-31,95
Morti					-15,73
LYG (Life Years Gained)					-29,28
Costo per evento evitato					33.510,98
Costo per morte prevenuta					68.075,78
Costo per LYG					36.568,42

Tabella II

Analisi costo/efficacia, scontata al 5%

efficace e sicura nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, compreso ictus in pazienti con diabete di tipo 2. In generale 58 soggetti su 1.000 randomizzati ad atorvastatina e 90 soggetti su 1.000 randomizzati a placebo hanno sperimentato almeno un evento clinico avverso (infarto del miocardio, rivascolarizzazione, angina instabile, ictus).

Il costo totale della terapia con atorvastatina in un follow-up mediano di 3,9 anni è di circa 1,5 milioni di euro per 1.000 soggetti. La stima dei costi totali per ospedalizzazioni è di circa 250.000 euro nel gruppo con atorvastatina e circa 400.000 nel gruppo con placebo, con un risparmio di circa 166.000 per 1.000 soggetti nel gruppo ATV (Tabella II). Il costo totale dovuto all'associazione di atorvastatina alla terapia standard in soggetti affetti da diabete di tipo 2 in prevenzione è di circa 1,2 milioni di euro per 1.000 pazienti trattati per un periodo di 3,9 anni, con un rapporto incrementale di costo/efficacia di 36.568 euro per paziente per anno di vita salvato (Tabella II).

Analisi di sensibilità

Si è osservata una variazione del rapporto incrementale al variare del costo del farmaco e delle ospedalizzazioni (Tabella III). L'ICER varia da 32.000 a 40.000 euro per paziente per anno di vita salvato al variare del costo giornaliero di atorvastatina; quando si applica una variazione ai costi delle ospedalizzazioni l'ICER varia tra 36.000 a 37.000 euro.

DISCUSSIONE

Il presente studio è la prima valutazione economica dello studio CARDS adattato alla realtà italiana, non sono infatti disponibili studi simili di confronto a livello italiano.

I risultati del presente studio mostrano come la terapia ipocolesterolemizzante con atorvastatina 10 mg nei soggetti diabetici sia da considerarsi costo efficace. Considerando, infatti che il valore soglia accettato in letteratura [15] come costo efficace è di 50.000 euro per LYG, la terapia con atorvastatina produce un LYG ad un costo di circa 35-40 mila euro, in funzione delle differenti ipotesi metodologiche adottate, valore abbondantemente entro il *cut off* di costo/efficacia.

Per quanto concerne l'aspetto economico, le stime ottenute dalla presente analisi sono sostanzialmente stabili sotto diverse ipotesi testate nelle analisi di sensibilità. Per quanto

Descrizione	Risultati (in euro)	Variazione %
Prezzo atorvastatina \pm 10%	32.231,3 - 40.894,9	\pm 11,85
Costo ospedalizzazioni \pm 10%	36.092,5 - 37.033,7	\pm 1,29

Tabella III

Analisi di sensibilità

riguarda l'aspetto clinico, le analisi dello studio CARDS vanno considerate con cautela in quanto la riduzione della mortalità, sulla quale sono stati calcolati i LYG, non è stata significativa sotto il profilo statistico. Va per altro notato tuttavia che lo studio non era dimensionato per tale obiettivo e che l'*endpoint* primario è stato in realtà raggiunto.

A tal proposito va ricordato che lo studio è stato sospeso in anticipo su quanto previsto a causa di un eccesso di eventi nel gruppo di soggetti trattati con placebo.

La scelta di considerare solo i costi della fase acuta degli eventi ha prodotto una stima conservativa del possibile risparmio, in termini di trattamento, ottenibile con la terapia con atorvastatina, in quanto spesso i costi del follow-up superano, già nel medio periodo i costi della fase acuta.

La presente analisi presenta i limiti derivanti dal fatto di essere un adattamento alla realtà italiana di un trial clinico, in termini sia di trasferibilità diretta dei risultati da un ambito di ricerca, per quanto pragmatico, ad uno di pratica, sia di trasferibilità da contesti organizzativi sanitari differenti dal nostro.

Nella realtà clinica spesso avviene che nel corso del ricovero per evento cardiovascolare siano eseguite procedure di rivascolarizzazione, modificando così il DRG e il rimborso. Pertanto l'attribuzione di un DRG proprio sia alle rivascolarizzazioni che agli eventi cardiovascolari, rischia di sovrastimare il costo delle procedure.

Le informazioni su cui il presente studio è stato condotto sono inoltre limitate rispetto a quanto auspicabile, data la impossibilità attuale di avere accesso ai dati originari e la non disponibilità in letteratura di una valutazione economica direttamente basata sui dati del trial.

A dispetto di questi limiti, è inverosimile che le stime di costo/efficacia possano modificarsi in modo tanto radicale da rendere la terapia con atorvastatina 10 mg non più costo efficace, anche alla luce dei risultati delle numerose analisi di sensibilità condotte.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien JA, Caro I, Getsios D, Caro JJ. Diabetes in Canada: Direct Medical Costs of Major Macrovascular Complications. *Value in Health* 2001; 4: 258-265
2. Costa B, Arroyo J, Sabate A. The Economics of Pharmacotherapy for Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 139-158
3. McCarty D, Zimmet P. Diabetes 1994 to 2010, global estimates and projections. International Diabetes Institute, Melbourne, 1994
4. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete non-insulino-dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio. Il diabete in Italia, Editrice Kurtis, 1996
5. Tuck M. Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Practical Diabetes International* 1998; 17 (Suppl 8): S1-S4
6. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5-S12
7. Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Perelli Cippo P, Mantovani LG. Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes. Results of a database analysis. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 163-169
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696
10. Weinstein Mc, Stason WB. On the foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-721
11. L'informatore farmaceutico n. 63. Milano: OEMF, 2003
12. Decreto ministeriale 14/12/94 in tema di "Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera". Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 209 del 8/09/1997
13. Rossetti F, De Portu S, Menditto E, Scalone L, Bustacchini S, Cricelli C, Mantovani LG. Pharmacoeconomic consequences of amlodipine besylate therapy in patients undergoing PTCA. *Pharmacological Research* 2006; 53: 197-201
14. Di Stasi F, Scalone L, De Portu S, Menditto E, Mantovani LG. Cost-effectiveness analysis of bisoprolol treatment for heart failure. *Ital Heart J* 2005; 6: 950-955
15. Pearson Steven D, Rawlins Michael D. Quality, Innovation, and Value for Money NICE and the British National Health Service. *JAMA* 2005; 294: 2618-2622