

Tiotropio nel trattamento della BPCO: esiti clinici ed evidenze economiche

Orietta Zaniolo ⁽¹⁾, Viola Sacchi ⁽¹⁾, Roberto W. Dal Negro ^(2,3)



ABSTRACT

Tiotropium bromide is a once-daily anticholinergic bronchodilator with duration of action of at least 24 hours. In clinical trials, tiotropium has been compared with placebo, ipratropium or salmeterol, the most frequently used long-acting β_2 agonist. When compared with ipratropium or placebo in COPD management, tiotropium resulted associated with FEV₁, dyspnoea and health-related quality of life (QoL) improvement, along with reduced exacerbation and hospitalisation rates. In comparison to salmeterol, it proved to be superior in terms of lung function improvement and exacerbation risk reduction. Recently, the randomised, double-blind trial UPLIFT showed that 4 years of therapy with tiotropium were associated with improvements in lung function, QoL, and exacerbations, and with an effective reduction of mortality compared with control group in 5,993 patients with moderate to very-severe COPD. These encouraging clinical effects are to be traded against the pharmaceutical cost increase induced by the inclusion of tiotropium in routine care. However, published work indicates that this pharmaceutical cost increase may be totally or partially offset by the reduction in costs needed for exacerbations management and hospitalisations. Depending on the setting analysed, tiotropium is estimated to dominate ipratropium and salmeterol or to be associated with an incremental cost of less than € 2,500 per exacerbation avoided. An Italian model based on UPLIFT data shows that therapy including tiotropium induces an incremental cost of € 6,700 for year of life and of € 7,916 for Quality-adjusted Life Year gained, with respect to routine care alone. These values are much lower than commonly accepted thresholds and than cost/effectiveness results estimated for other long-acting bronchodilators. In conclusion, available evidence suggests that tiotropium may prove an appropriate therapeutic option with a largely affordable cost.

Keywords: tiotropium, COPD, review, pharmacoeconomic analysis
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2010; 11(1): 27-41

INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da un'ostruzione progressiva e scarsamente reversibile delle vie aeree, associata a uno stato di infiammazione cronica del tessuto polmonare che provoca, nel tempo, il rimodellamento delle strutture delle vie aeree, causando una ridotta efficienza respiratoria e una maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie. Le esacerbazioni della malattia, ovvero le fasi di riacutizzazione dei sintomi che richiedono una variazione più o meno prolungata delle terapie già in atto, sono innescate perlopiù da infezioni (batteriche o virali) o da inquinanti ambientali e rappresentano la principale causa di morbilità, mortalità e costi sociali legati alla patologia [1].

Nel mondo, la BPCO è infatti una delle patologie a elevata morbilità, mortalità e assorbimento di risorse in continua espansione. L'incidenza della patologia aumenta in funzione dell'età. Essa è più diffusa nel sesso maschile

rispetto a quello femminile, probabilmente a causa della diversa distribuzione di alcuni fattori di rischio, come l'abitudine al fumo e l'esposizione professionale ad agenti inquinanti. Tuttavia, l'evoluzione della prevalenza di entrambi questi fattori di rischio osservata negli ultimi decenni porta a ipotizzare per il futuro una forte riduzione di questo divario.

Secondo i dati della *World Health Organization* (WHO), gli individui affetti da BPCO assommerebbero nel mondo a oltre 210 milioni, 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*, i casi di BPCO diagnosticati sarebbero 834 ogni 100.000 abitanti [2].

Anche la mortalità causata dalla BPCO viene frequentemente sottostimata: la patologia verrebbe infatti correttamente identificata come causa del decesso solo nella metà circa dei casi. In Europa, nel 1990, la mortalità legata alla patologia era stimata in 50/100.000

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

⁽²⁾U.O.C. di Pneumologia, ULSS 22 Regione Veneto. Ospedale Orlandi, Bussolengo, Verona

⁽³⁾CESFAR - Centro Studi Nazionale di Farmacoeconomia e Farmacoepidemiologia Respiratoria, Verona

Corresponding author

Orietta Zaniolo
o.zaniolo@adreshe.com

abitanti per i maschi e 20/100.000 per le femmine. Nel 1997 la BPCO è stata identificata come principale causa di morte nel 4,1% e del 2,7% dei decessi, rispettivamente per la popolazione maschile e femminile [2]. Secondo i dati della WHO, la patologia passerà da quinta a quarta causa di morte a livello mondiale entro il 2030 [1]. In Italia, la prevalenza della BPCO è stata stimata pari al 12,5% nella popolazione maschile e all'11,8% in quella femminile over 25 anni [3]. Secondo invece un modello del *Third National Health and Examination Survey* sviluppato per stimare la prevalenza della malattia partendo dall'abitudine al fumo di sigaretta della popolazione, circa 2,6 milioni di persone soffrirebbero della patologia nel nostro Paese [2]. Per quanto riguarda la mortalità, la BPCO causa in Italia circa 30 morti ogni 100.000 persone, per un totale di 18.000 vittime l'anno: esse rappresentano in Italia oltre la metà di tutte le morti per malattie dell'apparato respiratorio [4].

La BPCO è legata a un elevato costo di malattia, in termini sia di costi diretti sanitari sia di costi indiretti: i primi sono relativi alla gestione della patologia a livello sanitario (costi di ospedalizzazioni, dei farmaci, delle visite, delle terapie), mentre i secondi derivano principalmente dalla ridotta produttività lavorativa del paziente. Nel nostro Paese, come si deduce dalle schede di dimissione ospedaliera [5], le malattie polmonari croniche ostruttive (DRG 88) hanno causato più di 116.000 ricoveri in degenza ordinaria e 20.000 ricoveri in day hospital nell'anno 2005, per un costo totale che supera i 340 milioni di euro, calcolato sulla base delle tariffe DRG [6]. Dal momento che tra le malattie polmonari croniche ostruttive vi sono anche altre patologie (come l'asma bronchiale), il dato, pur sovrastimando i costi totali della BPCO, contribuisce comunque a rendere l'idea delle dimensioni del problema economico costituito da questa patologia in Italia. Secondo diversi studi osservazionali il costo di gestione della BPCO nel nostro Paese è variabile tra € 1.300 e € 4.500 per paziente/anno [7-10]. La maggior parte di tali costi (dal 40% al 75% circa, secondo gli studi precedentemente citati) è associata ai ricoveri ospedalieri, mentre l'acquisto dei farmaci determina una percentuale meno rilevante della spesa totale (12-30% circa). I costi relativi alla gestione dei pazienti con BPCO in stadio avanzato o con comorbidità sono decisamente più elevati di quelli relativi ai pazienti con malattia meno grave: secondo Dal Negro e colleghi [7] il costo annuo di un paziente con BPCO grave ammonta a € 6.366 e quello di un paziente con comorbidità (problemi renali, cardiaci o ipertensione) a € 1.861, mentre il costo/paziente dei soggetti con patologia di grado lieve o nessuna comorbidità sarebbe rispettivamente di € 441 e € 1.021. Secondo Koleva e colleghi [9], il costo medio

annuo dei pazienti con BPCO lieve, moderata, grave o molto grave è, rispettivamente, di € 1.047, € 2.319, € 3.572 e € 5.033. In generale, in Italia, come negli USA, nell'ultimo quinquennio il costo medio annuo per paziente è più che raddoppiato [7,10,11]. Il programma GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) è stato lanciato nel 2001 a livello internazionale con lo scopo di proporre la divulgazione e l'implementazione delle linee guida per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie respiratorie croniche ostruttive. Secondo la versione italiana delle linee guida GOLD aggiornata al 2008, la classificazione della BPCO in stadi di gravità diversi è basata principalmente sui risultati spirometrici del FEV₁ (volume espiratorio forzato in 1 secondo) misurato dopo la somministrazione di una dose di broncodilatatore e della FVC (capacità vitale forzata) [12]. Nello stadio I (BPCO lieve), i pazienti presentano una lieve limitazione del flusso aereo (FEV₁/FVC < 70% e FEV₁ ≥ 80% del predetto) e, a volte, tosse cronica e produzione di escreato. Nello stadio II (BPCO moderata) vi è un peggioramento della limitazione del flusso (FEV₁/FVC < 70%; 50% ≤ FEV₁ < 80% del predetto), accompagnato da dispnea solitamente da sforzo. Nello stadio III (BPCO grave) il flusso aereo peggiora ulteriormente (FEV₁/FVC < 70%; 30% ≤ FEV₁ < 50% del predetto), come anche la dispnea; la tolleranza allo sforzo risulta assai ridotta e gli episodi di riacutizzazione sono gravi e frequenti. Infine, lo stadio IV (BPCO molto grave) presenta grave limitazione al flusso aereo (FEV₁/FVC < 70%; FEV₁ < 30% del predetto o FEV₁ < 50% ma accompagnato da insufficienza respiratoria cronica) e una significativa riduzione della qualità della vita. In questo stadio, le riacutizzazioni possono mettere a rischio la vita del paziente. La gestione del paziente con BPCO si esplica principalmente su due fronti: l'eliminazione, ove possibile, dei fattori di rischio e il trattamento farmacologico. La prevenzione, basata su programmi anti-tabagismo e sulla riduzione dell'esposizione a sostanze chimiche professionali e agli inquinanti ambientali, è la strategia di prima scelta, nonché la più efficace. I diversi trattamenti farmacologici disponibili sono finalizzati al controllo dei sintomi, al contenimento della frequenza delle riacutizzazioni e alla riduzione del rischio di complicanze [12]. Tiotropio bromuro (Spiriva®) è un broncodilatatore anticolinergico a lunga durata d'azione approvato in Europa nel 2002 per il trattamento della BPCO. Alla luce del crescente impatto clinico, economico e sociale della patologia, il presente lavoro si prefigge lo scopo di analizzare le principali evidenze relative a tale farmaco, al fine di definire il suo ruolo in terapia e di indagare le conseguenze economiche del suo utilizzo rispetto alle altre terapie disponibili.

PROFILO FARMACOLOGICO E CLINICO

Farmacocinetica e farmacodinamica

Tiotropio è un composto anticolinergico che esplica un'azione antagonista sui recettori muscarinici per l'acetilcolina. Nel tessuto respiratorio sono presenti tre diversi tipi di recettori muscarinici (M_1 , M_2 , M_3): due di questi, ovvero i recettori M_1 (localizzati a livello dei gangli parasimpatici) e M_3 (nel muscolo liscio respiratorio), sono responsabili del meccanismo di broncostrizione, che viene attivato in seguito al legame con l'acetilcolina rilasciata dalle terminazioni nervose vagali. Il recettore M_2 , invece, è responsabile del meccanismo di *feedback* negativo che causa la riduzione del rilascio di acetilcolina in seguito al legame con la molecola stessa. Tiotropio bromuro inibisce gli effetti colinergici antagonizzando in modo competitivo e reversibile i recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale. A differenza di ipratropio, primo broncodilatatore anticolinergico immesso sul mercato, tiotropio è maggiormente selettivo per i recettori M_1 e M_3 , inducendo un'interferenza con il meccanismo di *feedback* negativo M_2 -mediato limitata nel tempo e protraendo invece l'azione broncodilatatoria sugli altri due recettori [13,14]. Queste caratteristiche aumentano la potenza e la durata

dell'effetto broncodilatatore rispetto a ipratropio: una singola dose di tiotropio determina un effetto che perdura fino a 24 ore, permettendo l'uso di una sola somministrazione giornaliera del farmaco [13,14]. Tiotropio viene somministrato come polvere per inalazione attraverso l'inalatore HandiHaler® che permette il rilascio di una singola dose dopo inserimento e attivazione della capsula contenente il farmaco nell'apposito device per l'inalazione [14]. I principali parametri di farmacocinetica relativi a tiotropio sono riportati in Tabella I.

Efficacia clinica

Generalmente, i trial condotti per valutare l'efficacia clinica di tiotropio sono stati effettuati su una popolazione di pazienti composta soprattutto da uomini, con età compresa fra i 60 e i 70 anni e con patologia da moderata a grave, i cui valori di spirometria erano caratterizzati da un rapporto fra FEV_1 e FVC inferiore al 70% e da valori di FEV_1 inferiori al 65% del teorico. Nei diversi protocolli clinici, l'uso concomitante di ipratropio o di β -agonisti a lunga durata d'azione non era solitamente previsto, mentre era possibile utilizzare corticosteroidi inalatori e salbutamolo al bisogno. Sono stati generalmente esclusi dalle sperimentazioni i soggetti affetti da asma e da patologie cardiovascolari

| Parametro | Valore | |
|--------------------------------------|---|----------------|
| Assorbimento | | |
| Biodisponibilità (%)* | 19,5 | |
| T_{max} (min)* | 5 | |
| Distribuzione | | |
| Legame alle proteine plasmatiche (%) | 72 | |
| Volume di distribuzione (l/kg) | 32 | |
| <i>Steady State</i> ° | Livelli plasmatici di picco (pg/ml) | 17-19 |
| | Concentrazione plasmatica di valle (pg/ml) | 3-4 |
| | Tempo | 2-3 settimane# |
| Metabolismo | | |
| Metabolismo | Tiotropio bromuro (estere) è scisso per via non enzimatica nell'alcol (N-metilscopina) e nel composto acido (acido ditienilglicolico), inattivi sui recettori muscarinici. < 20% del farmaco è metabolizzato dal CYP450, con conseguente ossidazione e successiva coniugazione con glutatione | |
| Interazioni | Gli inibitori del CYP2D6 e 3A4 (chinidina, ketoconazolo e gestodene) possono inibire il metabolismo enzimatico | |
| Eliminazione | | |
| Emivita terminale (gg) | 5/6 | |
| Escrezione | 14% urina, 76% feci | |

Tabella I

Sintesi dei dati farmacocinetici relativi a tiotropio bromuro. Modificata da Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di Spiriva® [15]

* volontari sani

° pazienti con BPCO, dose somministrata 18 mcg

dopo somministrazione giornaliera continua

o urinarie rilevanti. Tiotropio è sempre stato somministrato alla dose di 18 mcg/die, una volta al giorno, al mattino [13]. Il principale parametro di efficacia utilizzato negli studi su tiotropio è l'esito spirometrico, considerato un buon surrogato dell'outcome clinico [13]. Fra le variabili spirometriche, il valore del FEV₁ è ritenuto generalmente l'outcome principale; la sua misurazione può essere effettuata sia prima della somministrazione di una dose di broncodilatatore (pre-dose), per indagare la funzionalità respiratoria nel momento di minor copertura del paziente, sia dopo la somministrazione (post-dose) per misurare il picco di efficacia dell'inalazione. Altri outcome importanti misurati nei trial clinici riguardano il numero di riacutizzazioni, le conseguenti ospedalizzazioni e il livello di qualità di vita. La misurazione della qualità della vita dei pazienti con BPCO viene solitamente effettuata attraverso il *Saint-George Respiratory Questionnaire* (SGRQ), che permette di ottenere uno score variabile fra 0 e

100 con diminuzione della qualità di vita (QoL) all'aumentare del punteggio [13]. All'interno del SGRQ, la dispnea viene valutata attraverso il TDI (*Transitional Dyspnea Index*), ritenendo significativa dal punto di vista clinico una variazione di almeno 1 punto.

Effetto sulla funzionalità respiratoria

Il programma di sviluppo clinico di tiotropio ha compreso 4 studi con durata di un anno (2 vs placebo e 2 vs ipratropio) e 2 studi di sei mesi (entrambi vs salmeterolo e placebo) che hanno preso in analisi un totale di 2.663 pazienti, di cui 1.308 riceventi tiotropio bromuro. I pazienti riceventi tiotropio hanno manifestato, rispetto a placebo, una maggiore persistenza in terapia e un migliore effetto broncodilatatore valutato mediante FEV₁ pre- e post-dose e mediante PEF_R (valore del picco di flusso espiratorio) [16]. I due studi randomizzati che hanno confrontato tiotropio con ipratropio 40 mg/die [17] hanno mostrato una significativa superiorità

| Trial | N. pz/FEV ₁ medio al basale (% teorico) | Durata | Differenza media* FEV ₁ pre-dose TIO vs competitor (ml) | Differenza media* FEV ₁ post-dose TIO vs competitor (ml) |
|--------------------------|--|---------|--|---|
| TIO vs placebo | | | | |
| Beeh, 2006 | 1.639/45 | 12 sett | 79 | 128 |
| Calverly, 2003 | 121/41 | 6 sett | 210 | - |
| Celli, 2003 | 81/38 | 4 sett | 160 | 220 |
| Casaburi, 2000 | 470/39 | 13 sett | 150 | 220 |
| Casaburi, 2002 | 921/39 | 12 ms | 120-150 | 190-220 |
| Covelli, 2005 | 196/39 | 12 sett | 184 | 265 |
| Dusser, 2006 | 1.010/48 | 12 ms | 120 | - |
| Littner, 2000 | 169/42 | 4 sett | 150 | - |
| Maltais, 2005 | 261/43 | 6 sett | 150 | 230 |
| Niewoehner, 2005 | 1.829/36 | 6 ms | 100 | 170 |
| O'Donnell, 2004 | 187/42 | 6 sett | 120 | 220 |
| Verkindre, 2006 | 100/35 | 12 sett | 110 | 210 |
| TIO vs ipratropio | | | | |
| Van Noord, 2000 | 288/41 | 3 ms | 130 | 50 |
| Vincken, 2002 | 535/41 | 12 ms | 150 | - |
| TIO vs LABA | | | | |
| Briggs, 2003 | 653/38 | 6 ms | 18 | 46 |
| Brusasco, 2003 | 1.207/38 | 6 ms | 30 | - |
| van Noord, 2005 | 71/37 | 6 sett | 41 | -3 |
| van Noord, 2006 | 95/38 | 2 sett | - | - |

Tabella II

Risultati dei principali trial clinici (anni 2000-2007) che hanno valutato l'efficacia di tiotropio sul miglioramento della funzionalità respiratoria. Modificata da Rice, 2007 [13]

* calcolata come variazione media rispetto al baseline

FEV₁ = volume espiratorio forzato in 1 secondo; LABA = β2-agonisti a lunga durata d'azione; ms = mesi; sett = settimane; TIO = tiotropio

del primo sul secondo per quanto riguarda il miglioramento del valore del FEV₁, del PEF_R e il minor uso di salbutamolo come terapia al bisogno. Nei due studi con durata di 6 mesi tiotropio ha mostrato un miglioramento significativamente superiore rispetto a salmeterolo del valore di FEV₁ pre- e post-dose, ed entrambi i farmaci sono risultati superiori al placebo [18]. Una review condotta da Rice e colleghi [13] ha analizzato i principali risultati degli studi, registrati e non, pubblicati negli anni 2000-2007 che hanno confrontato tiotropio con placebo e con i principali competitor in termini di effetto sulla funzionalità respiratoria (Tabella II).

La review ha evidenziato un aumento rispetto al basale dei valori di FEV₁ che si è dimostrato maggiore fra i pazienti trattati con tiotropio rispetto a quanto fatto registrare dai soggetti che avevano assunto placebo. Le differenze fra i due gruppi variano in un range compreso fra 128 e 265 ml per ciò che riguarda il FEV₁ post-dose e fra 79 e 210 per i valori pre-dose. Studi condotti in anni successivi al 2007 hanno prodotto risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli evidenziati da Rice e colleghi [19-21]. Rispetto a ipratropio, il farmaco ha indotto un miglioramento del FEV₁ pre-dose di 130-150 ml; rispetto ai β-agonisti la maggior efficacia persiste, seppure in misura più contenuta (18-41 ml) [13].

La combinazione tra più broncodilatatori a breve o lunga durata di azione è un'opzione terapeutica prevista dalle linee guida per il trattamento della BPCO. L'associazione di broncodilatatori con diverso meccanismo e durata d'azione permette infatti di migliorare l'efficacia della terapia senza necessariamente aumentare l'entità degli effetti collaterali [12]. Diversi trial, sia su singola dose che della durata di più settimane, hanno dimostrato che la terapia di associazione di tiotropio con salmeterolo o formoterolo determina migliori effetti sul FEV₁ rispetto alle singole monoterapie [13,22-27]. A conferma di ciò, la combinazione di tiotropio e formoterolo si è dimostrata superiore a quella di salmeterolo e fluticasone nel migliorare la funzionalità polmonare [28].

Effetto su outcome secondari

Dai due trial registrativi che hanno confrontato l'efficacia di tiotropio con quella di placebo [16] è emersa la miglior efficacia di tiotropio sulla dispnea e sulla comparsa di riacutizzazioni; anche frequenza e durata dei ricoveri ospedalieri a esse correlati sono risultati significativamente inferiori con tiotropio. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche registrative, il farmaco ha ridotto la frequenza di comparsa delle esacerbazioni del 24% (p<0,01) anche rispetto a ipratropio [17].

Gli studi successivi hanno sostanzialmente confermato questo effetto: rispetto a placebo, tiotropio riduce sia il numero sia la gravità degli episodi di riacutizzazione [13,29,30]. Una

metanalisi comprendente i risultati ottenuti su 8.002 pazienti [31] riporta un OR complessivo di avere una o più riacutizzazioni in seguito a trattamento con tiotropio pari a 0,74 (IC 95% = 0,66-0,83) rispetto a placebo e a 0,86 (IC 95% = 0,67-1,11) rispetto a salmeterolo. Secondo la review condotta da Rice e colleghi, l'utilizzo di tiotropio riduce il numero di ospedalizzazioni mediamente del 13-42% rispetto a placebo [13]. La metanalisi di Barr e colleghi conferma sostanzialmente tali risultati [31]. Un altro outcome misurato frequentemente nei trial clinici con tiotropio è l'effetto del farmaco sul livello di qualità di vita, misurato attraverso la variazione del punteggio SGRQ. Dalla metanalisi di Barr e colleghi è emerso che tiotropio induce un miglioramento medio del punteggio SGRQ vs placebo pari a 3,3 unità (IC 95% = -5,6 - -1,0). È emerso inoltre un aumento della probabilità di raggiungere un miglioramento clinicamente significativo di tale punteggio (OR = 1,9; IC 95% = 1,4-2,7) [31]. Questi risultati sono stati confermati anche da alcuni studi svolti successivamente [29,32]. Il trattamento con tiotropio determina un effetto positivo sulla tolleranza allo sforzo dei pazienti con BPCO: rispetto a quanto ottenuto con placebo, questo effetto risulta migliore nelle 8 ore successive alla somministrazione del farmaco, rispetto a placebo. Sempre rispetto a placebo, tiotropio determina anche una significativa riduzione dell'iperinflazione polmonare a riposo e sotto sforzo [13].

Sicurezza clinica

Grazie alla sua struttura chimica, tiotropio è poco assorbito dalle membrane cellulari: la sua attività viene così limitata alla regione bronchiale, organo bersaglio, e gli effetti anticolinergici legati all'assorbimento sistemico risultano minimizzati. I principali effetti avversi associati al farmaco secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono riportati in Tabella III. La frequenza di tali effetti indesiderati è basata sulle percentuali di incidenza osservate nei pazienti che hanno assunto tiotropio (in totale 9.149) arruolati in 26 studi clinici controllati vs placebo e con un periodo di trattamento compreso tra quattro settimane e quattro anni [15]. Oba e colleghi hanno recentemente condotto una metanalisi per esaminare l'incidenza degli eventi avversi registrata in 11 trial condotti su tiotropio [33]. In generale, tiotropio è risultato essere ben tollerato in tutti gli studi e il farmaco ha mostrato un tasso di drop-out inferiore a placebo (2-23% vs 8-29%) [33]. Rispetto a placebo, l'incidenza di eventi avversi gravi è apparsa significativamente inferiore nei pazienti trattati con tiotropio (OR = 0,88; IC 95% = 0,81-0,96); fra i pazienti trattati con tiotropio anche il tasso di mortalità per tutte le cause è risultato lievemente inferiore, senza però raggiungere la significatività statistica (OR = 0,94; IC 95% = 0,82-1,08).

Tabella III

Eventi avversi associati a tiotropio [15]

* Nessun evento attribuito a tiotropio dagli sperimentatori nei 9.149 pazienti trattati con tiotropio; tuttavia gli eventi sono considerati reazioni avverse al farmaco associate a tiotropio

| | Frequenza | Patologie |
|------------|--|--|
| Raro | > 1/10.000, < 1/1.000 | Insomnia, glaucoma, aumento della pressione intraoculare, tachicardia, palpitazioni, broncospasmo, epistasi, laringite, sinusite, ostruzione intestinale, gengivite, glossite, candidosi orofagea, disfagia, orticaria, prurito, altre reazioni di ipersensibilità (comprese le reazioni immediate), infezioni del tratto urinario |
| Non comune | > 1/1.000, < 1/100 | Vertigini, cefalea, disturbi del gusto, visione offuscata, fibrillazione atriale, faringite, disfonia, tosse, stomatite, malattia da reflusso gastroesofageo, stipsi, nausea, rash cutaneo, disuria, ritenzione urinaria |
| Comune | > 1/100, < 1/10 | Secchezza delle fauci |
| Non nota* | La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili | Disidratazione, gonfiore delle articolazioni |

Negli studi clinici controllati, l'effetto indesiderato più comunemente rilevato è stato la secchezza delle fauci, verificatosi in circa il 3% dei pazienti, che ha portato all'interruzione del trattamento in 3 pazienti su 906 negli studi clinici a un anno (0,3% dei pazienti trattati) [15]. Nei trial registrativi [16-18] la secchezza delle fauci è risultato essere l'unico effetto avverso con frequenza superiore a quella riscontrata nel gruppo di controllo. Tuttavia, in un'analisi su dati aggregati relativi a 4.435 pazienti trattati con tiotropio e 3.384 trattati con placebo, tale effetto è comparso nell'11,6% dei casi con tiotropio e nel 3,5% dei controlli [34].

Peraltro, anche se solo una piccola parte del farmaco viene assorbita a livello sistemico, alcuni effetti di classe legati all'attività anticolinergica potrebbero essere indotti anche da tiotropio a carico di diversi apparati fra cui quello cardiaco, urinario e quello gastrointestinale. Il potenziale del farmaco nel provocare effetti avversi a livello cardiaco è stato approfondito in diverse analisi [13,31,33] che, nel complesso, non hanno rilevato una correlazione fra l'impiego di tiotropio e tali eventi. Per quanto riguarda gli effetti sull'apparato urinario, le evidenze scientifiche riportano dati discordanti: tiotropio risulta associato a un lieve ma significativo aumento del tasso di infezioni, ma, secondo la metanalisi di Barr e colleghi [31], non dei casi di ritenzione urinaria. Tuttavia, l'analisi di Kesten rileva solo per quest'ultimo tipo di evento un'incidenza maggiore fra i pazienti trattati con tiotropio (0,8% vs 0,1% in placebo) [34].

Il farmaco non sembra essere associato ad altri effetti di classe, come la costipazione [31]. Per quanto riguarda il confronto, in termini di tollerabilità, con gli altri farmaci broncodilatatori, la metanalisi condotta da Oba e colleghi ha rilevato per tiotropio un tasso di abbandono della terapia (in contesti sperimentali) inferiore a quello registrato per ipratropio e salmeterolo, e simile a quello relativo a formoterolo e alla combinazione salmeterolo/fluticasone [33]. Infine, il tasso di mortalità legato a tiotropio risulta simile a quello registrato per ipratropio e formoterolo [33].

Il trial UPLIFT

Nel 2008 sono stati pubblicati i risultati di un ampio trial clinico controllato, il primo della durata di 4 anni, volto a valutare gli esiti clinici a lungo termine indotti dall'inclusione di tiotropio nella terapia di mantenimento della BPCO (gruppo tiotropio), confrontandoli con quelli associati alla terapia raccomandata dalle linee guida GOLD (gruppo di controllo), comprendente beta-agonisti inalatori a breve e lunga durata d'azione, corticosteroidi, metilxantine e altri farmaci che si fossero resi necessari, con la sola esclusione degli anticolinergici [35]. Il trial, che ha arruolato un elevato numero di pazienti (quasi 6.000 soggetti, provenienti da 490 centri di 37 diversi Paesi), ha permesso di valutare l'efficacia e la sicurezza di tiotropio su una popolazione vasta ed eterogenea e con un orizzonte temporale di medio-lungo termine (quadriennale).

L'endpoint primario dello studio era il tasso annuale di declino del FEV₁ - pre- e post-dose, mentre gli endpoint secondari comprendevano il tasso di declino di FVC (capacità vitale forzata) e SVC (capacità vitale lenta), il livello di qualità della vita misurato mediante il punteggio SGRQ, il numero di riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni a esse correlate, e la mortalità per ogni causa oltre che per cause specifiche respiratorie. La popolazione arruolata aveva un'età media di 65 anni; il 75% dei soggetti era di sesso maschile e tutti erano fumatori o ex-fumatori. Rispettivamente, il 46%, 44% e 9% dei pazienti si trovava in stadio GOLD II, III, IV. In media, il valore di FEV₁ dopo broncodilatazione era di 1,32 litri (48% del predetto). Dei 5.993 pazienti randomizzati, 3.569 hanno completato i 45 mesi dello studio. Il tasso di abbandono è risultato nettamente superiore nel gruppo controllo (44,6 vs 36,2%). L'inclusione di tiotropio nella terapia corrente ha indotto un miglioramento dei valori di FEV₁ rispetto al gruppo controllo variabile fra 87 e 103 ml e fra 47 e 65 ml, rispettivamente per il FEV₁ pre- e post-dose. Tale miglioramento si è mantenuto per tutta la durata del trial, nonostante il declino del FEV₁, caratteristico

della patologia, sia risultato indistinguibile fra i due gruppi. Il punteggio SGRQ medio è risultato significativamente inferiore nel gruppo tiotropio rispetto a quello misurato nel gruppo controllo per tutti i 4 anni di durata dello studio, con una differenza variabile fra 2,3 e 3,3 unità ($p < 0,001$); anche la percentuale di pazienti che presentava un miglioramento clinicamente significativo del punteggio è risultata superiore nel gruppo trattato con l'anticolinergico. Per quanto riguarda le riacutizzazioni, nel gruppo tiotropio il tempo alla prima riacutizzazione è risultato significativamente maggiore (16,7 vs 12,5 mesi) e il numero medio di eventi inferiore del 14%. Il tasso di mortalità nella popolazione *Intent-To-Treat* è risultato pari al 14,9% nel gruppo trattato con tiotropio e al 16,5% in quello controllo; i valori corrispondenti per la popolazione *per protocol* sono pari a 14,4% e 16,3%. Tiotropio ha mostrato un profilo di tollerabilità simile a quello di placebo. Per quanto riguarda gli eventi di natura cardiaca, il rischio di infarto del miocardio è risultato inferiore per i pazienti trattati con tiotropio rispetto a quelli trattati con placebo, così come quello di sviluppare insufficienza cardiaca. In conclusione, nei pazienti affetti da BPCO, il trattamento a lungo termine con tiotropio si è dimostrato efficace in termini di miglioramento della funzionalità polmonare, della qualità della vita e dell'incidenza delle riacutizzazioni, mostrando inoltre un'effettiva riduzione della mortalità.

Ruolo in terapia

Come accennato in precedenza, nella gestione della BPCO la terapia farmacologica affianca le strategie volte alla riduzione dei fattori di rischio, come ad esempio la vaccinazione antinfluenzale o i programmi contro l'abitudine tabagica, ed è mirata al miglioramento della sintomatologia e alla prevenzione delle riacutizzazioni.

I broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nella gestione routinaria della patologia e sono normalmente assunti sia al bisogno che come terapia regolare. L'uso dei farmaci broncodilatatori, e in particolare il trattamento regolare e continuativo con anticolinergici a lunga durata d'azione (tiotropio), si è dimostrato efficace in termini di miglioramento della funzionalità polmonare, della qualità della vita e dell'incidenza delle riacutizzazioni, mostrando inoltre un'effettiva riduzione della mortalità. Tiotropio è un farmaco broncodilatatore con lunga durata di azione (24 ore) e somministrazione inalatoria per il trattamento regolare e continuativo della BPCO. Secondo le linee guida, l'utilizzo di tiotropio è raccomandato in tutti gli stadi di gravità, eccetto nello stadio GOLD I, per i quali la terapia farmacologica non sempre è prescritta o, nei casi in cui è ritenuta necessaria, si basa solo sull'impiego di agenti a breve

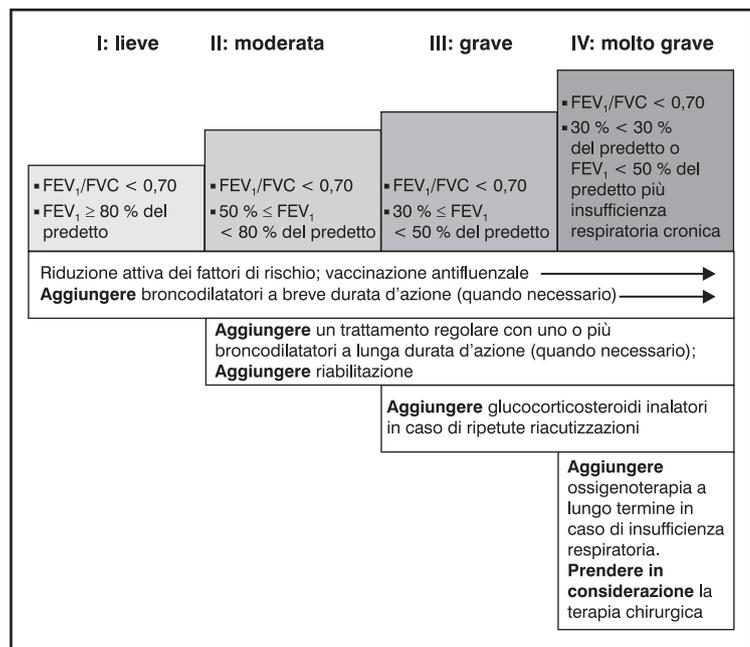


Figura 1

Terapia della BPCO ad ogni stadio. Modificata da GOLD, 2008 [12]

FEV₁ = volume espiratorio forzato in 1 secondo; FVC = capacità vitale forzata

durata. La sua durata di azione, superiore alle 24 ore, e la conseguente monosomministrazione giornaliera, possono indurre vantaggi significativi anche dal punto di vista della compliance e della praticità di impiego rispetto agli altri farmaci appartenenti alla stessa classe (ipratropio e oxitropio) che richiedono 2-3 somministrazioni al giorno. In genere, l'aderenza ai trattamenti di tipo inalatorio è piuttosto bassa [33] ed è noto che nella pratica clinica la necessità di frequenti somministrazioni la peggiora ulteriormente. Uno studio retrospettivo svolto nei Paesi Bassi su un totale di 5.330 pazienti ha mostrato tassi di persistenza in terapia dopo 1 anno largamente superiori per tiotropio rispetto a quelli ottenibili con altri trattamenti per la BPCO (37% vs 14% con ipratropio, 13% con i LABA – β₂-agonisti a lunga durata d'azione – e 17% con LABA più salmeterolo/fluticasone) [36]. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio canadese (53% di persistenza in trattamento a 12 mesi con tiotropio vs 7-30% con gli altri trattamenti; $p < 0,0001$) [37]. Secondo le linee guida, con il progredire della patologia (stadi GOLD III e IV), si rende necessario l'uso di farmaci in aggiunta e l'associazione con altre strategie terapeutiche, come per esempio l'ossigenoterapia, oltre a un continuo supporto del paziente da parte di un team multidisciplinare (Figura 1). I farmaci prescritti in aggiunta sono essenzialmente i glucocorticoidi. Oltre che nelle fasi acute, il ruolo di questi ultimi nel trattamento della patologia stabile dovrebbe essere limitato ai soggetti con FEV₁ inferiore al 60% del teorico e/o nei soggetti con frequenti riacutizzazioni [12].

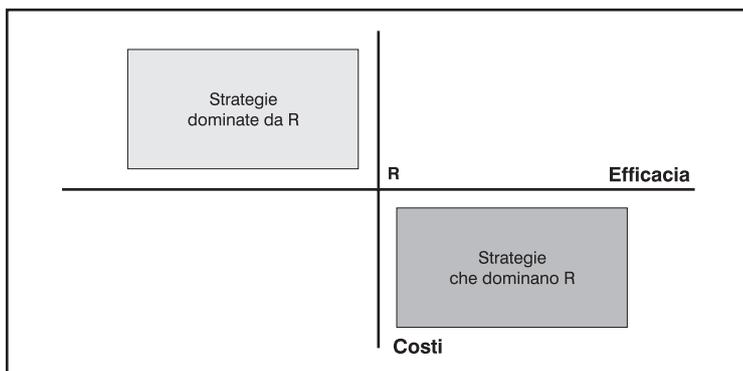


Figura 2
Rappresentazione grafica della dominanza sul piano della costo/efficacia

VALUTAZIONE ECONOMICA

In letteratura sono presenti numerosi studi che hanno valutato la performance farmaco-economica di tiotropio nel trattamento della BPCO. In alcuni casi si tratta semplicemente di analisi dei costi legati a diverse alternative terapeutiche. In altri casi sono stati messi a confronto i costi e i benefici associati a differenti strategie. La loro rappresentazione sul piano della costo/efficacia e la posizione di una strategia rispetto a un'altra possono fornire informazioni immediate circa il loro rapporto di costo/efficacia (Figura 2). Centrandosi i due assi del piano sul punto individuato dall'incrocio fra costi e benefici della strategia di riferimento (R), si possono identificare due scenari: se la strategia alternativa è associata a un'efficacia maggiore e a un costo minore di R, essa cadrà nel quadrante a destra in basso e sarà definita dominante; all'opposto, se essa presenta costi maggiori ed efficacia minore di R, sarà localizzata nel quadrante a sinistra in alto, e sarà dominata.

Il giudizio non è così istantaneo nel caso in cui un'opzione terapeutica risulti contemporaneamente più efficace e più costosa del controllo (quadrante a destra in alto). In tali casi è nec-

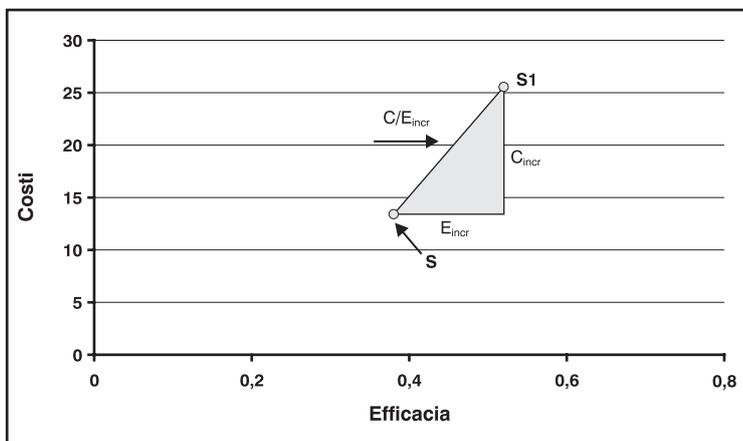


Figura 3
Rappresentazione grafica del rapporto di costo/efficacia incrementale
C/E_{incr} = costo/efficacia incrementale; C_{incr} = costo incrementale; E_{incr} = efficacia incrementale; S1 = strategia da valutare; S = strategia di confronto

essario calcolare il rapporto di costo/efficacia incrementale (ICER), che rappresenta il costo marginale da sostenere per ottenere un'unità di beneficio in più (Figura 3). Il successivo confronto fra tale costo e le soglie di disponibilità a pagare comunemente adottate permettono di giudicare se esso rappresenta una scelta conveniente e sostenibile per una data organizzazione sanitaria.

Nel caso della BPCO le unità di beneficio sono generalmente espresse come anni di vita guadagnati o come riacutizzazioni evitate. Le analisi di costo/utilità hanno la peculiarità di includere anche la qualità di vita fra gli outcome di efficacia: in questo tipo di tecnica le unità di beneficio corrispondono ai QALYs (anni di vita ponderati per la qualità di vita). Molte delle analisi presenti in letteratura su tiotropio sono valorizzazioni economiche di trial clinici o di dati provenienti dalla pratica clinica reale. Esse sono in genere caratterizzate da un orizzonte temporale breve, tipicamente di 6-12 mesi, e hanno validità specifica per i pazienti inclusi in tali studi. Al fine di proiettare risultati degli studi clinici su un orizzonte temporale lifetime o di trasporre a differenti contesti sociali e geografici gli esiti osservati in ambito sperimentale, si sta diffondendo in modo crescente lo svolgimento di analisi basate sull'uso di tecniche di modellizzazione.

Studi osservazionali

Un'analisi retrospettiva del 2007 [38] ha confrontato costi ed efficacia dei principali β-agonisti e anticolinergici inalatori utilizzati nella terapia della BPCO. L'efficacia dei trattamenti era espressa come impatto sulla qualità di vita e derivava dall'aggregazione dei risultati degli studi pubblicati dal 1980 al 2006. Nell'analisi sono stati considerati solo i costi sanitari diretti (costi di acquisizione dei farmaci, delle visite mediche e delle ospedalizzazioni). L'ICER relativo al trattamento con tiotropio confrontato con placebo è risultato di 26.094 \$/QALY. Lo stesso indicatore calcolato per salmeterolo vs placebo è risultato superiore (41.000 \$/QALY). Dal confronto diretto emerge che tiotropio domina ipratropio, presentando costi totali lievemente inferiori (400 \$/anno/paziente) a fronte di un'efficacia superiore. Risultati simili sono stati ottenuti in un'analisi spagnola di costo/efficacia [39], che ha confrontato costi ed efficacia di tiotropio, salmeterolo e ipratropio. I costi considerati sono anche in questo caso i soli costi sanitari diretti, mentre i dati di efficacia sono stati tratti da due trial di confronto diretto fra tiotropio e i competitor. Considerando i soli costi di acquisizione dei farmaci, l'ICER relativo all'utilizzo di tiotropio risulta di € 183 vs ipratropio (1 anno di terapia) e di € 75 vs salmeterolo (6 mesi di terapia) per la riduzione di un punto del punteggio SGRQ; i valori cor-



rispondenti per ottenere l'aumento di un punto del TDI risultano pari a 615 e a 192 euro, e pari a 4 e a 3 euro per indurre un aumento di 1 ml del FEV₁. Parallelamente a queste elaborazioni, gli Autori hanno confrontato i tre farmaci in termini di impatto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale indotto dal loro utilizzo; l'analisi ha rilevato un'ampia riduzione correlata al trattamento con tiotropio sia del numero di riacutizzazioni (-37% rispetto a ipratropio e -25% rispetto a salmeterolo) sia delle giornate di degenza (-33% e -14%, rispettivamente). Secondo tali dati l'impiego di tiotropio rispetto a ipratropio indurrebbe un risparmio in spese ospedaliere pari a circa 102 mila euro all'anno ogni 100.000 abitanti iscritti al Servizio Sanitario Nazionale. Rispetto all'uso di salmeterolo tale risparmio è stato stimato in 45 mila euro ogni sei mesi.

La costo/efficacia di tiotropio è stata confrontata con quella di ipratropio anche in Olanda e in Belgio attraverso un'analisi economica svolta in parallelo a due trial clinici di confronto diretto [40]. I principali outcome di efficacia considerati nello studio sono stati il numero di pazienti con un significativo miglioramento del punteggio SGRQ e il numero di riacutizzazioni; l'utilizzo di risorse è stato registrato in maniera prospettica nel corso dei trial e riguarda le ospedalizzazioni, gli accessi in pronto soccorso, le visite mediche, gli esami diagnostici e il costo dei farmaci. Il maggior costo di acquisizione di tiotropio, pari a € 180 per paziente per anno, è risultato in parte bilanciato da una riduzione dei costi associati ai ricoveri ospedalieri e alle visite

mediche, determinando un ICER pari a € 1.084 per paziente con un rilevante miglioramento nel SGRQ. Dall'analisi è emerso che la probabilità di tiotropio di essere costo/efficace è pari al 72% assumendo una disponibilità a pagare di 2.000 euro per paziente con miglioramento significativo del punteggio SGRQ. Il costo incrementale per riacutizzazione evitata è risultato di 667 euro. Focalizzato in modo specifico sull'onere correlato alla gestione delle riacutizzazioni è lo studio condotto da Drescher e colleghi nel 2008 [41]. Gli Autori hanno analizzato retrospettivamente i dati relativi a 174 pazienti con BPCO ammessi al *Washington Hospital Center* a causa della comparsa di riacutizzazioni nei 3 mesi successivi all'inserimento di tiotropio nel prontuario ospedaliero. Questi dati sono stati confrontati con quelli relativi a un gruppo di controllo costituito da 181 pazienti con simili caratteristiche, ricoverati nello stesso ospedale a causa della BPCO in un periodo di tempo precedente a tale inserimento. L'utilizzo di tiotropio risulta correlato a una riduzione significativa del numero medio di dosi di broncodilatatori assunte durante ciascun ricovero (10,6 vs 13,6), dell'utilizzo di terapie di associazione comprendenti β -agonisti a breve durata di azione e ipratropio (1,9 vs 6,7 dosi), della durata dei ricoveri (5,5 vs 6,5 giorni) e del costo medio relativo ai farmaci broncodilatatori (\$ 89,0 vs 107,9). L'incidenza di eventi avversi e la mortalità causata da complicazioni polmonari sono risultate simili nei due gruppi.

In un articolo pubblicato su *Pharmacoeconomics* nel 2004 [42], Friedman e colleghi han-

| Studio | Terapia | Risultati |
|------------------------|--------------------------------|---|
| Oba, 2007 [38] | TIO SALM IPRA Placebo | - TIO vs placebo: 26.094 \$/QALY - SALM vs placebo: 41.000 \$/QALY - TIO vs IPRA: dominante |
| García Ruiz, 2005 [39] | TIO SALM IPRA | - TIO vs IPRA: 182,67 €/riduzione di 1 punto SGRQ - TIO vs SALM: 75,48 €/riduzione di 1 punto SGRQ Analisi di Budget Impact: - TIO vs IPRA: -102.548 €/anno/100.000 abitanti - TIO vs SALM: -45.420 €/6 mesi/100.000 abitanti |
| Oostenbrink, 2004 [40] | TIO IPRA | - TIO vs IPRA: - 1.084 €/pz con significativo miglioramento in SGRQ - 667 €/riacutizzazione evitata |
| Drescher, 2008 [41] | TIO TS | - TIO vs TS: - Dosi di broncodilatatore/ricovero: 10,6 vs 13,6 - Dosi associazioni SABA + ipratropio: 1,9 vs 6,7 - Durata ricoveri: 5,5 vs 6,5 gg - Costi farmaceutici: \$ 89,0 vs 107,9 - Incidenza di eventi avversi e mortalità per complicazioni polmonari: sovrapponibile |
| Friedman, 2004 [42] | TIO + TS TS | - TIO vs TS: - N riacutizzazioni: -20% - N ospedalizzazioni: -44% - N giorni di degenza: -50% - Costo (farmaci esclusi): -1.043 \$/anno/pz |
| De Lucas, 2005 [43] | TIO + TS TS | - TIO vs TS: 320 € /riacutizzazione evitata |

Tabella IV
Risultati delle
analisi economiche
osservazionali
revisionate

IPRA = ipratropio;
SABA = β_2 -agonisti a
breve durata d'azione;
SALM = salmeterolo;
SGRQ = S. George
Respiratory
Questionnaire;
TIO = tiotropio;
TS = terapia standard

no valutato l'impatto sui costi sanitari indotto dall'introduzione di tiotropio nella terapia per la BPCO. Lo studio è basato sui dati raccolti prospetticamente in due trial registrativi che hanno confrontato tiotropio in aggiunta alla terapia standard rispetto alla sola TS (composta da farmaci broncodilatatori eccetto anticolinergici e β -agonisti a lunga durata d'azione) [16]. L'impiego del farmaco è risultato correlato a una riduzione significativa del numero di riacutizzazioni (-20%), di ospedalizzazioni (-44%) e di giorni di degenza (-50%) permettendo un risparmio di circa \$ 1.000 per anno per paziente. Tale risparmio non tiene conto della spesa farmaceutica, presumibilmente maggiore per tiotropio; tuttavia è ragionevole ipotizzare, sulla base del costo annuo del farmaco emerso dalle precedenti analisi, che tale costo abbatta solo parzialmente il risparmio stimato.

Un altro studio che ha analizzato la performance farmacoeconomica dell'impiego di tiotropio + terapia standard (β -agonisti e corticosteroidi) rispetto alla sola terapia standard (+ placebo) ha stimato un costo incrementale pari a 320 euro per riacutizzazione evitata [43]. In Tabella IV sono riassunti i principali risultati delle analisi economiche fin qui descritte.

Modelli farmacoeconomici

Fra i modelli farmacoeconomici sviluppati per stimare la costo/efficacia di tiotropio nella gestione della BPCO vi è quello realizzato per Canada e Olanda da Oostenbrink e colleghi [44], successivamente adattato a numerosi altri Paesi. Nello studio viene confrontata la costo/efficacia di tre broncodilatatori (tiotropio, ipratropio e salmeterolo) mediante l'implementazione di un modello di Markov, strutturato in stati caratterizzati dal grado di severità della malattia e dalla frequenza delle riacutizzazioni (stati II-IV della classificazione GOLD). La probabilità di transizione fra gli stati derivano dai sei trial registrativi di tiotropio. La stima delle risorse utilizzate è stata effettuata sulla base di dati di letteratura specifica per i due contesti socio-geografici. Il modello ha predetto, su un orizzonte temporale di 1 anno, una differenza media nel numero di riacutizzazioni di 0,17 (IC 95%: -0,02 – +0,37) a favore di tiotropio rispetto a salmeterolo; nel ramo ipratropio le riacutizzazioni sono risultate ancora più frequenti (+0,12 e +0,29 in confronto rispettivamente a salmeterolo e a tiotropio). Il numero di mesi ponderati per la qualità di vita vissuti con tiotropio risulta lievemente maggiore rispetto agli altri due gruppi, senza però raggiungere la significatività statistica. In Olanda il costo totale per paziente/anno è risultato inferiore per tiotropio (€ 1.760 contro € 1.802 di salmeterolo e € 1.930 di ipratropio), che dunque domina sia salmeterolo che ipratropio. In Canada il costo dei tre farmaci è pressoché sovrapponibile (€

1.309 per tiotropio, € 1.306 per salmeterolo e € 1.307 per ipratropio), inducendo un limitato costo incrementale per QALY, pari a circa € 150 vs salmeterolo e a € 120 vs ipratropio. L'adattamento dello stesso modello in Grecia [45] e in Giappone [46] ha prodotto risultati che sostanzialmente confermano quelli olandesi, associando a tiotropio un costo minore di terapia e un'efficacia superiore alle alternative. Nell'adattamento di questo modello al contesto sanitario spagnolo l'orizzonte temporale è stato ampliato a 5 anni [47]. Il consumo di risorse è stato tratto da due studi che avevano misurato i costi di trattamento legati ai pazienti con BPCO in Spagna, includendo anche una parte dei costi legati ai giorni di lavoro persi in caso di riacutizzazione grave (costi indiretti). Tiotropio ha indotto un guadagno in termini di mesi liberi da riacutizzazioni (46,83 con tiotropio, 45,29 con salmeterolo e 44,89 con ipratropio), di anni di vita (4,19, 4,12 e 4,13 rispettivamente) e di QALYs (3,15, 3,02 e 3,00), a fronte di un leggero incremento dei costi complessivi del quinquennio (€ 6.424, € 5.869, € 5.181) rispetto agli altri trattamenti considerati. Tiotropio vs salmeterolo ha determinato un ICER di 4.100 euro/QALY. Il valore corrispondente emerso dal confronto con ipratropio è pari a circa 8.000 €/QALY. Il costo incrementale di salmeterolo vs ipratropio per QALY guadagnato è risultato decisamente più elevato (€ 38.931).

Uno studio statunitense del 2008 [48] ha stimato le conseguenze economiche dell'inclusione di tiotropio nella terapia della BPCO, confrontando i dati relativi a 702 pazienti trattati con ipratropio nel corso dell'anno 2004 all'interno del *Veterans Affairs Medical Center* con quelli di un'ipotetica popolazione con caratteristiche simili riceventi tiotropio. Dal modello implementato è emerso un ICER associato a tiotropio pari a \$ 2.360 per riacutizzazione evitata. La costo/efficacia del farmaco migliora con l'aggravarsi della patologia: tiotropio è risultato dominante nei pazienti con un grado molto severo di BPCO, o in pazienti con una precedente ospedalizzazione correlata alla patologia.

Un'analisi spagnola con orizzonte temporale di lungo termine (13 anni) ha confrontato tiotropio e ipratropio, combinando la frequenza delle riacutizzazioni, stimata in due ampie metanalisi, con il tasso di mortalità ad esse correlato. Dall'analisi è emerso un ICER relativo a tiotropio vs ipratropio pari a € 4.208 per anno di vita guadagnato [49]. La pubblicazione nel 2008 dei risultati del trial UPLIFT [35] ha permesso la realizzazione di un modello di simulazione basato su risultati sperimentali di lungo periodo e relativi a una coorte più ampia rispetto alle analisi precedenti [50]. Tale modello Markoviano probabilistico ha valutato le conseguenze dell'inclusione di tiotropio nella terapia corrente per la BPCO nel contesto

sanitario italiano, su un orizzonte temporale lifetime. Gli stati di Markov che compongono il modello corrispondono agli stadi GOLD II, III e IV e al decesso del paziente; questo rappresenta una peculiarità rispetto alla maggior parte dei precedenti modelli che, basandosi su trial a breve termine non comprendevano il tasso di mortalità fra gli outcome di efficacia considerati. La microsimulazione, effettuata a livello paziente, ha utilizzato la distribuzione basale dei parametri riportata da studi osservazionali italiani. Il declino naturale del FEV₁ e l'effetto dell'assunzione di tiotropio su questo parametro ricalcano quelli presentati nello studio UPLIFT, così come avviene per l'evoluzione dei punteggi di qualità della vita. Il tasso di mortalità considerato nel modello deriva dai dati ISTAT per la popolazione generale aggiustati per il rischio relativo correlato allo status di fumatore (o ex-fumatore), e al declino del FEV₁, e per l'effetto di tiotropio sul rischio di morte, osservato in UPLIFT. Il consumo di risorse legato a ciascuno stadio GOLD è stato stimato mediante la combinazione dei dati raccolti in due studi osservazionali nazionali [8,9]; la valorizzazione di tali risorse è stata effettuata sulla base di prezzi e tariffe italiane correnti. Secondo i risultati della simulazione, un paziente trattato con tiotropio guadagna in media, rispetto a un soggetto ricevente la sola terapia corrente, 0,5 anni di vita; espresso il numero di QALYs, il guadagno risulta pari a 0,42. La riduzione del numero di riacutizzazioni è risultata pari a 0,79 eventi. La spesa media per paziente trattato lifetime con tiotropio ammonta a € 33.484 contro i € 30.127 relativi alla terapia corrente: il costo incrementale risulta pari a € 3.357, che rapportato al guadagno in termini di efficacia determina un ICER di € 6.698 per anno di vita guadagnato, di € 7.916 per QALY guadagnato e di € 4.240 per riacutizzazione evitata. L'analisi di sensibilità che ha esaminato la dispersione delle stime di costo/utilità evidenzia che la strategia basata sull'utilizzo di tiotropio presenta sempre costi e benefici maggiori rispetto alla terapia corrente, con un costo incrementale per QALY guadagnato variabile (IC 95%) fra € 4.109 e € 11.541. Lo studio ha valutato anche la performance farmaco-economica di tiotropio in uno scenario alternativo in cui è stato eliminato dal modello ogni effetto diretto del farmaco sulla mortalità, ipotizzando quindi che l'effetto di tiotropio sul valore del FEV₁ sia l'unico responsabile della differenza di mortalità fra i due rami. I risultati emersi da questo scenario stimano valori inferiori sia come guadagno di anni di vita sia come costi incrementali di tiotropio, determinando un rapporto di costo/efficacia incrementale simile a quello relativo allo scenario base. I risultati delle analisi economiche basate su studi di modeling revisionate sono riassunti in Tabella V.

| Studio | Terapia | Risultati |
|---|---------------------|--|
| Iannazzo, 2010 [50] | TIO + TC TC | - TIO vs TC: - 6.698 €/anno di vita guadagnato - 7.916 €/QALY - 4.240 €/riacutizzazione evitata |
| Brosa, 2009 [49] | TIO IPRA | - TIO vs IPRA: 4.208 €/anno di vita guadagnato |
| Onukwugha, 2008 [48] | TIO IPRA | - TIO vs IPRA: - 2.360 \$/riacutizzazione evitata - Dominante per pz con BPCO molto severa |
| Rutten-van Mólken, 2007 [47] | TIO SALM IPRA | - TIO vs SALM: 4.118 €/QALY - TIO vs IPRA: ca. 8.000 €/QALY - SALM vs IPRA: 38.931 €/QALY |
| Maniadakis, 2006 [45] Nishimura, 2005 [46] | TIO SALM | - TIO vs SALM: dominante |
| Oostenbrink, 2005 [44] - Olanda | TIO SALM IPRA | - TIO vs SALM: dominante - TIO vs IPRA: dominante - SALM vs IPRA: dominante |
| Oostenbrink, 2005 [44] - Canada | TIO SALM IPRA | - TIO vs SALM: 143 €/QALY - TIO vs IPRA: ca. 120 €/QALY - SALM vs IPRA: dominante |

Tabella V

Principali risultati dei modelli farmaco-economici analizzati

IPRA = ipratropio; SALM = salmeterolo; TIO = tiotropio; TC = terapia corrente

CONCLUSIONI

Tiotropio è l'unico broncodilatatore anticolinergico a lunga durata d'azione disponibile sul mercato. Il profilo di tollerabilità e di efficacia, valutata come effetto sulla funzionalità polmonare, sul rischio di riacutizzazioni, sulla mortalità e sulla qualità di vita, emerso da numerosi studi clinici giustifica il suo inserimento fra le terapie raccomandate per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva a partire dallo stadio II GOLD. La monosomministrazione giornaliera permette inoltre di favorire l'aderenza del paziente alla terapia. A fronte di tali aspetti positivi, l'inclusione di tiotropio nella terapia corrente della BPCO comporta un aumento dei costi farmaceutici. La revisione di alcune analisi di costo di terapia incentrate su tiotropio ha rilevato che il suo inserimento nella terapia di mantenimento permette di ridurre il rischio di riacutizzazioni e, di conseguenza, frequenza e costi dei ricoveri ospedalieri ad esse correlati. Il risparmio che ne deriva bilancia, in parte o completamente a seconda dello studio revisionato, l'aumento della spesa farmaceutica. Dalla revisione delle principali analisi di costo/efficacia emerge che tiotropio, a seconda dei contesti geografici, domina (minori costi a fronte di maggiore efficacia) ipratropio e salmeterolo o induce rispetto ad essi un costo per esacerbazione evitata variabile fra poche decine di euro e € 2.400. Rispetto a placebo (entrambi in aggiunta alla terapia corrente), tiotropio induce un costo per riacutizzazione evitata variabile fra 320 e 4.200 euro.

Il modello, basato sui dati del trial UPLIFT, primo studio che ha valutato l'effetto di tiotropio

| Studio | Terapia | Paese | Orizzonte temporale | Costo/efficacia (ICER) |
|---------------------|--------------------------------------|-------------|---------------------|---|
| Oba, 2009 [53] | SALM FLU SALM + FLU Placebo | Stati Uniti | 3 anni | SALM vs PI: 56.519 \$/QALY FLU vs PI: 62.833 \$/QALY SALM + FLU vs PI: 52.046 \$/QALY |
| Earnshaw, 2009 [54] | SALM FLU SALM + FLU Placebo | Stati Uniti | Lifetime | SALM vs PI: 20.797 \$/QALY FLU vs PI: dominato SALM + FLU vs PI: 33.865 \$/QALY |
| Spencer, 2005 [55] | SALM + FLU Placebo | Canada | 25 anni | SALM + FLU vs PI: 74.887 Can\$/QALY |

Tabella VI

Risultati economici conseguiti da altri farmaci (diversi da tiotropio) nella terapia della BPCO

FLU = fluticasone; PI = placebo; SALM = salmeterolo

nel medio-lungo periodo e su una vasta popolazione, ha stimato un costo incrementale di tiotropio rispetto alla terapia corrente per guadagnare un anno di vita pari in media a 6.700 euro. Molti Paesi, su suggerimento del WHO [51], giudicano l'adeguatezza o meno dell'onere da sostenere per unità di beneficio in base alla considerazione che un sistema socio-economico non dovrebbe spendere per produrre salute più di quanto potrebbe recuperare grazie alla maggior sopravvivenza dei destinatari dell'intervento sanitario. Il Prodotto Interno Lordo (PIL) pro-capite è considerato un buon proxy della potenziale produttività del paziente in un anno. Il WHO considera "molto costo/efficace" un intervento sanitario il cui costo per *Disability Adjusted Life Year* (DALY) sia inferiore al PIL pro-capite. Dal momento che il concetto di DALY combina la premorienza rispetto all'aspettativa di vita con gli anni di vita produttiva persi a causa di disabilità, il beneficio in termini di DALY dell'intervento valutato sarà almeno pari a quello misurato in termini di anni di vita guadagnati. L'adozione di tale soglia appare pertanto appropriata (e conservativa, nel caso in cui l'intervento induca un beneficio anche in termini di disabilità evitata) anche in riferimento al costo per anno di vita guadagnato. L'ICER di tiotropio emerso dal modello basato sul trial UPLIFT è ampiamente inferiore al valore del PIL pro-capite italiano, che è pari a circa 26.000 euro [52]. Fra le analisi di costo/utilità, il modello di Markov costruito sui dati UPLIFT ha stimato un costo incrementale per QALY guadagnato rispetto alla sola terapia corrente variabile in un range compreso fra 4 e 11 mila euro. La performance di tiotropio risulta particolarmente soddisfacente se confrontata con i risultati economici conseguiti da altri farmaci utilizzati nella terapia della BPCO (Tabella VI). In un modello di Markov sviluppato per gli Stati Uniti l'ICER di salmeterolo, fluticasone e della terapia di combinazione dei

due rispetto all'impiego di broncodilatatori a breve durata d'azione assunti al bisogno risulta pari a \$ 56.519, \$ 62.833, e \$ 52.046 per QALY guadagnato [53]. Un'altra analisi statunitense basata su un modello con orizzonte temporale lifetime ha stimato un ICER di salmeterolo e salmeterolo/fluticasone entrambi rispetto alla terapia basata sull'assunzione al bisogno di farmaci a breve durata d'azione pari a 20.797 \$/QALY e 33.865 \$/QALY [54]. In Canada, il costo incrementale per QALY guadagnato mediante l'utilizzo della combinazione salmeterolo/fluticasone rispetto alla terapia standard è risultato pari a Can\$ 74.887 [55]. È altresì utile confrontare i valori di costo/utilità emersi dagli studi revisionati con parametri-soglia comunemente adottati al fine di definire se il costo che una data società dovrebbe sopportare per l'ottenimento di un determinato beneficio clinico è accettabile e sostenibile. In termini di costo per QALY esistono varie soglie che variano in base al Paese considerato e al periodo storico. Negli anni '90 era considerato conveniente un rapporto di costo/efficacia incrementale inferiore a US\$ 20,000-25,000/QALY [56,57]. Kanis e Jonnson [58] hanno più recentemente suggerito un valore soglia di disponibilità a pagare pari a US\$ 30,000 per QALY. Il NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) per il Regno Unito considera costo/efficace un intervento che presenta un costo pari a 30.000 sterline per QALY guadagnato [59]. Nel complesso, i valori emersi dalle analisi revisionate in questo studio sono largamente inferiori a queste soglie, confermando il buon rapporto fra costi e benefici incrementali dell'inclusione di tiotropio nella terapia di mantenimento.

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 2009)
2. 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. 2003
3. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl 2): 339S-345S
4. Progetto Mondiale Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Informazioni sulla BPCO. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.goldcopd.it/> (ultima consultazione marzo 2009)
5. SDO – Schede di dimissione ospedaliera 2005. Statistiche sui ricoveri ospedalieri. Disponibile on line all'indirizzo http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp (ultima consultazione: marzo 2009)
6. 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
7. Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97: S43-S50
8. 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
9. 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
10. Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med* 2008; 102: 92-101
11. Lee TA, Sullivan SD, Buist AS, Vollmer W, Weiss KB. Estimating the future economic burden of COPD. Poster Presentation, ATS International Conference, San Diego, 2006
12. GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Progetto mondiale BPCO per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Aggiornamento 2008
13. Rice KL, Kunisaki KM, Niewoehner DE. Role of tiotropium in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 95-105
14. Scullion JE. The development of anticholinergics in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 33-40
15. Spiriva® (tiotropio) - Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
16. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-24
17. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L et al. Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. On behalf of the Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-16
18. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399-404
19. Freeman D, Lee A, Price D. Efficacy and safety of tiotropium in COPD patients in primary care-the SPiRiva Usual CarE (SPRUCE) study. *Respir Res* 2007; 8: 45
20. Moita J, Bárbara C, Cardoso J, Costa R, Sousa M, Ruiz J et al. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 146-51
21. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordström L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J* 2008; 17: 169-75

22. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, Tomlinson L, Rinehart M, Denis-Mize K. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir Med* 2008; 102: 479-87
23. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6: 17-25
24. Hanania NA, Boota A, Kerwin E, Tomlinson L, Denis-Mize K. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs* 2009; 69: 1205-16
25. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008; 102: 1511-20
26. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-50
27. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63: 592-8
28. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008; 134: 255-62
29. Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, Verkindre C, Bravo ML, Brun M. TIPHON study group. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 301-10
30. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 495-502
31. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 854-62
32. Chan CK, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT, SAFE Study Group. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007; 14: 465-72
33. Oba Y, Zaza T, Thameem DM. Safety, tolerability and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 575-84
34. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130: 1695-703
35. 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
36. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, Lammers JW, Herings RM. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1398-405
37. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007; 14: 25-9
38. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 575-82
39. García Ruiz AJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F. Cost-effectiveness analysis of tiotropium compared to ipratropium and salmeterol. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 242-8
40. Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 241-9
41. Drescher GS, Carnathan BJ, Imus S, Colice GL. Incorporating tiotropium into a respiratory therapist-directed bronchodilator protocol for managing in-patients with COPD exacerbations decreases bronchodilator costs. *Respir Care* 2008; 53: 1678-84
42. Friedman M, Menjoge SS, Anton SF, Kesten S. Healthcare costs with tiotropium plus usual care versus usual care alone following 1 year of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD). *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 741-9

43. De Lucas P, Rodríguez JM, Gobartt E, Soto J, Martín A. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease in Spain. ISPOR Eighth European Congress. Florence, Italy. November, 2005. *Value Health* 2005; 8: 6
44. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Monz BU, FitzGerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health* 2005; 8: 32-46
45. Maniadakis N, Tzanakis N, Fragoulakis V, Hatzikou M, Siafakas N. Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1599-607
46. Nishimura S, Kobayashi M, Hasegawa T. Cost-Effectiveness Analysis of tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients in Japan. ISPOR Tenth Annual International Meeting, 2005. Washington, DC, USA. *Value Health* 2005; 8: 3
47. Rutten-van Mölken MP, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 123-35
48. Onukwugha E, Mullins CD, DeLisle S. Using cost-effectiveness analysis to sharpen formulary decision-making: the example of tiotropium at the Veterans Affairs health care system. *Value Health* 2008; 11: 980-8
49. Brosa M, Díaz S, Miravittles M, Gonzalez-Rojas N, Nieves D. Cost-effectiveness analysis of tiotropium in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients in Spain. ISPOR 12th Annual European Congress. Paris, France. October, 2009
50. Iannazzo S, Zaniolo O, Carsi M. Pharmacoeconomic Evaluation of Tiotropium Bromide in the Long Term Treatment of COPD in Italy. Abstract accettato per l'8th European Conference on Health Economics (ECHE 2010), Helsinki, 7-10 luglio 2010
51. WHO/CHOosing Interventions that are cost/effective (WHO-CHOICE). Disponibile on line all'indirizzo http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/ (ultimo accesso febbraio 2010)
52. ISTAT-PIL. Serie storiche del PIL e dei principali aggregati (Anni 1970-2007). Disponibile on line all'indirizzo <http://www.istat.it/conti/> (ultimo accesso a ottobre 2009)
53. Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care* 2009; 15: 226-32
54. Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, Chambers MG, Jhingran P, Stanford R et al. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. *Respir Med* 2009; 103: 12-21
55. Spencer M, Briggs AH, Grossman RF, Rance L. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 619-37
56. 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
57. Tosteson AN. Quality of life in the economic evaluation of osteoporosis prevention and treatment. *Spine* 1997; 22: 58S-62S
58. Kanis JA, Jonsson B. Economic evaluation of interventions for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 765-7
59. Raftery J. NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *BMJ* 2001; 323: 1300-3