



ORIGINAL
RESEARCH

Analisi di costo-efficacia di aliskiren nel trattamento dell'ipertensione non controllata nella reale pratica clinica in Italia

Clinical and economic impact of aliskiren in uncontrolled hypertensive patients

Ezio Degli Esposti¹, Radovan Tomic²

¹ CliCon Srl – Health, Economics & Outcomes Research, Ravenna

² Health Economics Specialist, Novartis Farma S.p.A.

ABSTRACT

Background: the majority of hypertensive patients do not achieve adequate blood pressure (BP) control and thus remain at risk of cardio-cerebrovascular events. Aliskiren, a novel antihypertensive drug acting as direct renin inhibitor, was authorized in Italy for the treatment of hypertension in patients who remain uncontrolled and at risk despite the use of at least two antihypertensive drugs. It was subject to an AIFA web-based monitoring registry. Results of the registry show a decrease of 20.8/9.2 mmHg in systolic/diastolic BP, within 6 months, when aliskiren is added to current therapy.

Objective: to evaluate the clinical and economic impact of such BP reduction in terms of avoidable cardio-cerebrovascular events.

Methods: an Excel-based Markov model compared aliskiren plus current antihypertensive treatment to current antihypertensive treatment alone over a 5-year horizon. Patients' baseline characteristics and BP-reduction were taken from the AIFA registry and literature. Using Wilson and Anderson risk equations, the model simulated patient's transitions from Pre-Event to Post-Event and Death, calculating the number of those who experience an event. Unit costs were assigned to treatments, events and follow-up. Sensitivity analyses considered: efficacy variability and societal costs of events.

Results: 2.47% of patients treated with aliskiren added-on to their antihypertensive therapy were expected to avoid an event. As observed in the AIFA registry, 19.8% of patients remained treated only with aliskiren whereas others reduced the number of antihypertensive treatments, leading to a 38.6% reduction of monthly concomitant antihypertensive treatment cost. Considering events and follow-up cost reduction, the per-patient annual incremental cost of aliskiren is calculated at € 187 and generates 0.042 QALYs over 5 years. The ICER was € 22,062 per QALY (€ 16,845 to € 30,771 for an efficacy range of ± 25%). Considering societal costs ICER was € 20,094 per QALY.

Conclusions: AIFA registry real-world data confirmed aliskiren's efficacy in uncontrolled hypertensive patients. Together with reaching their BP goals, patients consumed less medication from other antihypertensive drug classes and are expected to avoid cardio-cerebrovascular events. The ICER remained within acceptable thresholds, confirming that aliskiren represents a good investment in terms of health benefit.

Keywords

Aliskiren; Cost-effectiveness; AIFA registry

INTRODUZIONE

Un inadeguato controllo dei valori pressori è tuttora presente nella maggioranza dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa in terapia con farmaci antipertensivi [1-4]. La conseguenza di tale insoddisfacente situazione clinica è rappresentata dal persistere di un'elevata incidenza di eventi cardiocerebrovascolari maggiori che potrebbero essere significativamente ridotti, con evidenti benefici sociali ed economici, se la percentuale dei pazienti con adeguato controllo dei valori

pressori fosse maggiore. Non va dimenticato, infatti, che in Europa la maggiore componente di spesa nel campo cardiovascolare è rappresentata dai costi delle ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e dai costi per le diverse forme di disabilità residua [5]. Numerose sono le cause che possono contribuire all'insoddisfacente controllo dei valori pressori: l'asintomaticità della malattia ipertensiva, l'inerzia medica, la complessità dei trattamenti farmacologici, gli effetti indesiderati dei farmaci, la non appropriata aderen-

Corresponding author

Ezio Degli Esposti
ezio.degliestposti@clicon.it

Disclosure

Il presente lavoro è stato supportato da Novartis Farma S.p.A.

za e persistenza ai trattamenti farmacologici, lo stato sociale, la non osservanza di un corretto stile di vita, ecc. [6]. Una considerazione a parte merita l'aspetto dell'efficacia dei farmaci antipertensivi. Le recenti linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa delle Società Europee dell'Ipertensione Arteriosa e di Cardiologia [7] hanno lasciato molta libertà di scelta su come impostare un trattamento farmacologico antipertensivo, ma hanno evidenziato, fra gli altri, due punti molto importanti: il livello pressorio di partenza e il target che si vuole raggiungere, in altri termini l'entità predefinita del decremento pressorio che si vuole ottenere. La potenza (intesa come entità di calo della pressione arteriosa espressa in mmHg in risposta a una certa dose di farmaco) è molto simile per le diverse classi di farmaci antipertensivi presenti sul mercato [8], per cui è ancora oggi sentita la necessità di avere farmaci più efficaci degli esistenti.

Recentemente è stato immesso sul mercato aliskiren, il capostipite di una nuova classe di farmaci antipertensivi che agisce inibendo direttamente la renina. A oggi esistono informazioni limitate circa l'uso estensivo di questo farmaco nella pratica clinica e al suo possibile contributo nell'incrementare la percentuale di pazienti che raggiungono un adeguato controllo pressorio e nel ridurre i costi globali di gestione delle patologie cardiocerebrovascolari. La limitazione delle risorse finanziarie disponibili e le opzioni di breve periodo che a volte guidano le scelte dei decisori politico-amministrativi possono rappresentare un ostacolo all'implementazione di nuovi trattamenti farmacologici. L'eventuale incremento dei costi nel breve periodo conseguente all'uso di farmaci innovativi dovrebbe essere valutato alla luce degli eventuali maggiori benefici in termini di salute nel medio-lungo termine, ma spesso, in pratica clinica, non c'è il tempo o la possibilità di effettuare tali valutazioni. In Italia, i farmaci potenzialmente innovativi nella fase iniziale di immissione in commercio possono essere prescritti solo dagli specialisti e le caratteristiche dei pazienti avviati al trattamento e i dati di follow-up vengono immessi in un database gestito dall'AIFA. Questo strumento offre l'opportunità di raccogliere informazioni sull'efficacia, sicurezza e tollerabilità del farmaco in rapporto alle caratteristiche dei pazienti trattati. Questo sistema di monitoraggio è stato utilizzato per aliskiren da marzo 2009 a marzo 2011 per pazienti a elevato rischio cardiovascolare con mancato controllo dei valori pressori nonostante l'uso di almeno due farmaci antipertensivi a dosaggio adeguato. Nei pazienti trattati si è osservata,

nell'arco di 6 mesi, una riduzione della pressione arteriosa sistolica pari a 20,8 mmHg e diastolica di 9,2 mmHg [9]. Il presente lavoro ha l'obiettivo di valutare l'impatto clinico e, soprattutto, economico della riduzione pressoria ottenuta con l'uso di aliskiren in termini di eventi cardiocerebrovascolari evitabili.

MATERIALI E METODI

Struttura del modello

Per effettuare questa valutazione, è stato costruito un modello di Markov che comprende due bracci: uno reale che contempla l'aggiunta di aliskiren alla terapia antipertensiva in atto al momento dell'arruolamento del paziente e uno di controllo che contempla il mantenimento della sola terapia antipertensiva in atto al momento dell'arruolamento. I modelli di Markov sono usati, in generale, per rappresentare i processi stocastici, cioè i processi random che evolvono nel tempo. Nell'area di analisi decisionale sanitaria sono particolarmente utili per simulare la progressione delle malattie croniche. La malattia di interesse è rappresentata da stati di salute distinti mentre alle transizioni da uno stato all'altro sono assegnate le probabilità lungo un periodo di tempo (ciclo di Markov). Dopo avere assegnato una stima dei costi sostenuti e degli esiti in termini di salute a ciascuno degli stati/transizioni descritti dal modello, il modello viene applicato a un certo numero di cicli in maniera da stimare i costi e gli esiti relativi alla malattia o a un intervento terapeutico nel lungo periodo [10]. Il modello di Markov è stato scelto in quanto permette di simulare la storia naturale della malattia ipertensiva e le modifiche, in termini di esiti clinici e costi, che eventualmente intercorrono a seguito dell'instaurazione di trattamenti farmacologici antipertensivi [10]. Il modello consiste in tre stati mutualmente esclusivi definiti come Pre-evento, Post-evento e Morte (Figura 1). Il paziente si può trovare solo in uno degli stati durante un ciclo di un anno. I pazienti iniziano dallo stato Pre-evento e rimangono in questo stato finché non hanno un evento cardiocerebrovascolare. A questo punto, i pazienti possono passare allo stato Post-evento, nel caso di un evento non fatale, oppure allo stato Morte, nel caso di un evento fatale. I pazienti che hanno avuto un evento non fatale continuano a essere nello stato Post-evento finché non passano allo stato Morte.

Il periodo di osservazione considerato nel modello è stato di 5 anni e in ogni ciclo di un anno viene calcolato il rischio di avere il primo evento utilizzando le equazioni di rischio di Anderson [11] e Wilson [12] deriva-

te dalla popolazione del *Framingham Heart Study*, in modo da simulare la transizione del paziente tra gli stati del modello. Il numero di pazienti con evento è stato calcolato in base alle caratteristiche basali e ai dati di efficacia. Il modello stima solo l'incidenza del primo evento cardiocerebrovascolare, dopo di che, ai pazienti che hanno avuto un evento, viene associato un rischio di mortalità più alto senza stimare il rischio specifico di avere un evento successivo. Al fine di poter considerare anche la qualità di vita, al periodo che un paziente passa nello stato di Pre-evento, è stata associata un'utilità che riguarda l'ipertensione. L'utilità di salute è una misura del livello di preferenza dei pazienti rispetto al trovarsi in un determinato stato di salute. A un anno in piena salute è assegnato, in maniera arbitraria, il valore di 1. A uno stato di salute che, invece, è considerato equivalente a morte viene assegnato il valore 0. Gli stati di salute che si trovano tra questi due estremi avranno un valore di utilità (preferenza) tra 0 e 1. Tale valore viene utilizzato per calcolare gli anni di vita ponderati per la qualità di vita vissuti in determinati stati di salute [13].

Quando un paziente subisce un evento cardiocerebrovascolare non fatale, all'utilità Pre-evento viene applicato un decremento in base al tipo di evento [13]. Come outcome clinici, sono stati considerati gli eventi cardiovascolari (infarto miocardico non-fatale, infarto miocardico fatale, angina pectoris) e gli eventi cerebrovascolari (ictus non fatale, ictus fatale e attacco ischemico transitorio), e i QALY (*Quality Adjusted Lyfe Years* – anni di vita ponderati per la qualità). I QALY sono l'unità di misura del guadagno di salute che considera contemporaneamente l'aspettativa di vita e la qualità della stessa ponderando il miglioramento dell'aspettativa di vita con l'utilità di salute che corrisponde a questo miglioramento. Se, per esempio, l'utilità che corrisponde a uno stato di salute (il dolore cronico) è pari a 0,75, vivere per 20 anni in questo stato corrisponderebbe a 15 QALY ($20 \times 0,75$). A questo punto, ogni intervento in grado di evitare al paziente di vivere in questo stato, vivendo invece in perfetta salute con utilità pari a 1, permetterebbe un guadagno di 5 QALY ($20 - 15$) [13].

Fonte dei dati

Nel corso del primo anno di arruolamento i pazienti inclusi nel registro AIFA sono stati 11.604: di questi, 8.197 (pari al 70,6%) hanno effettuato una visita di controllo al primo mese e 4.907 (pari al 42,3%) hanno completato il follow-up di 6 mesi. I dati riguardanti le caratteristiche basali della popolazione (Tabella I) derivano dal registro AIFA [9] o,

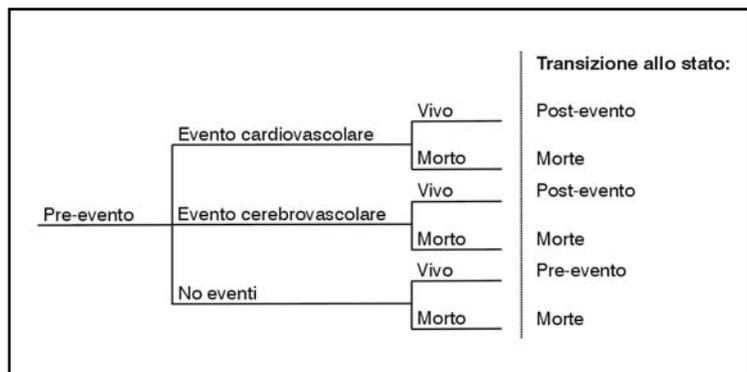


Figura 1. L'albero decisionale e le possibili transizioni di pazienti dallo stato Pre-evento nel ciclo di un anno

nel caso di non disponibilità, da dati di letteratura [14]. I dati di follow-up (Tabella II) derivano dal registro AIFA: il confronto fra valori pressori all'arruolamento e valori pressori al primo e sesto mese è stato fatto per dati appaiati per cui i valori basali riportati sono relativi ai soli pazienti che hanno completato il periodo di osservazione a un mese o al sesto mese rispettivamente.

Per i pazienti trattati con la terapia preesistente, è stata assunta un'efficacia nulla rispetto ai valori pressori basali osservati nel registro AIFA. È stato inoltre assunto che l'efficacia

Caratteristiche	Valore	Fonte
Età (anni)	68,0	[9]
Sesso femminile (%)	47,9	[9]
Fumatori (%)	7,6	[9]
BMI (kg/m ²)	28,4	[9]
PAS basale (mmHg)	158,71	[9]
Colesterolo (mg/dl)	220,0	[14]
HDL (mg/dl)	55,1	[14]
Rapporto colesterolo/HDL	4,1	[14]
Diabete mellito (%)	41,6	[9]

Tabella I. Caratteristiche basali della popolazione in analisi

	Basale	1 mese di follow-up	6 mesi di follow-up
Popolazione che ha completato il periodo di osservazione a 1 mese			
N°	8.197	8.197	
PAS (mmHg)	158,9 ± 16,8	142,1 ± 15,2	
PAD (mmHg)	90,8 ± 9,6	83,1 ± 8,5	
Popolazione che ha completato il periodo di osservazione a 6 mesi			
N°	4.907	4.907	4.907
PAS (mmHg)	158,7 ± 17,0	141,9 ± 15,0	137,9 ± 13,9
PAD (mmHg)	90,5 ± 9,7	82,7 ± 8,4	81,3 ± 8,0

Tabella II. Efficacia antipertensiva a 1 e a 6 mesi di follow-up

PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica

Evento	Tipo di costo	Costo unitario (€)	Fonte
Infarto miocardico non fatale nel primo anno	Sanitario	12.086	[20]
Infarto miocardico fatale	Sanitario	3.511	[22]
Angina pectoris nel primo anno	Sanitario	11.642	[21]
Ictus non fatale nel primo anno	Sanitario	7.611	[15]
Ictus fatale	Sanitario	3.927	[22]
Attacco ischemico transitorio (TIA) nel primo anno	Sanitario	2.460	[22]
Follow-up di un evento dal secondo anno in poi	Sanitario, annuale	2.022	[21]
Terapia antipertensiva preesistente	Medio giornaliero	0,88	[9,23,25]
Terapia con aliskiren in aggiunta alla terapia antipertensiva preesistente*	Giornaliero	1,67	[9,23,25]
Ictus nel primo anno	Sociale (sanitario + indiretti)	17.700	[15]
Infarto miocardico acuto nel primo anno	Sociale (sanitario + indiretti)	24.172	[24]

Tabella III. Costi unitari degli eventi, del follow-up e dei farmaci

* Costo netto, compresa la riduzione del costo medio giornaliero della terapia preesistente

rimanga costante durante l'intero periodo di 5 anni. Conservativamente, è stato ipotizzato che i valori degli altri parametri, che rappresentano le determinanti del rischio cardiovascolare, rimangano uguali ai valori basali in tutti i pazienti e che l'unico parametro che si modifichi per effetto del trattamento sia la pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica. Per tutti i pazienti è stata assunta un'aderenza alla terapia dell'80%. In mancanza di dati, è stato ipotizzato un effetto nullo della compliance sull'efficacia delle terapie antipertensive ed è, quindi, stato considerato solo l'effetto della compliance sul costo dei farmaci. La stima della distribuzione degli eventi cerebrovascolari [12,15], cardiovascolari [11], mortalità per cause non cardiovascolari [16], rischio di morte dopo evento cardiocerebrovascolare [16,17] è stata desunta da dati di letteratura. Per quanto riguarda la qualità del-

la vita, i valori di utilità, in rapporto alla presenza o assenza di ipertensione arteriosa, e i valori di decremento dell'utilità, come conseguenza di un evento cardiocerebrovascolare, sono stati desunti dalla letteratura [18,19].

Costi

Per quanto riguarda le valutazioni economiche, sono state effettuate due analisi: la prima secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale italiano, la seconda valutando anche i costi sociali. I costi unitari degli eventi cardiocerebrovascolari e del follow-up di un evento, sono stati desunti dalla letteratura e dal tariffario nazionale dei DRG (*Diagnosis Related Group*) (Tabella III). Per gli eventi non fatali, è stato considerato sia il costo nel primo anno che il costo sostenuto negli anni successivi. Per calcolare il costo giornaliero della terapia assunta dal paziente al momento dell'arruolamento, è stato considerato il consumo dei farmaci antipertensivi appartenenti a diverse classi terapeutiche (ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, calcio-antagonisti, diuretici, beta bloccanti e altri) come riportato nel registro AIFA, e la media ponderata del costo giornaliero (prezzo al pubblico al netto di sconti, gennaio 2011 [23]) di ciascuna delle classi terapeutiche considerate. Per calcolare il costo giornaliero di aliskiren in aggiunta alla terapia preesistente, è stata considerata la riduzione nell'utilizzo di farmaci antipertensivi (come osservato nel registro AIFA) e la media ponderata del costo giornaliero (prezzo al pubblico al netto di sconti) [24] di ciascuna delle classi terapeutiche in esame cui è stato aggiunto il costo giornaliero medio di aliskiren, assumendo una distribuzione tra i dosaggi pari a 64% (150 mg) e 36% (300 mg). Nel

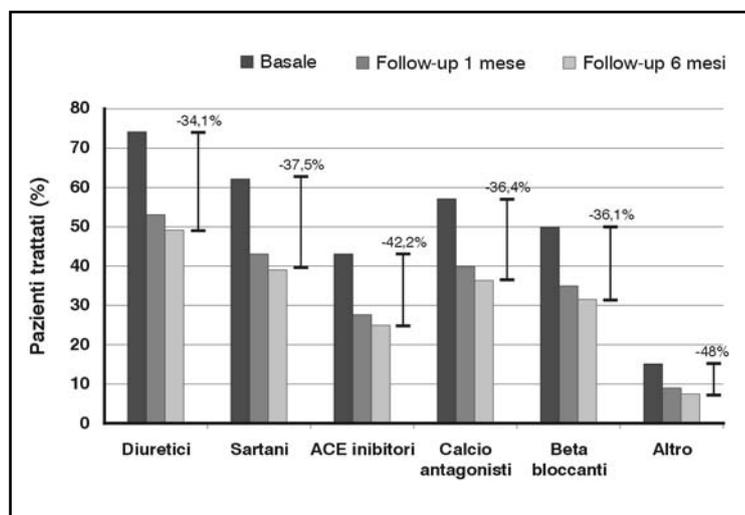


Figura 2. Riduzione dell'utilizzo di altri farmaci antipertensivi in pazienti trattati con aliskiren. Modificato da [9]

calcolo della media ponderata del costo giornaliero delle diverse classi di antipertensivi, si è tenuto conto della genericazione dei farmaci nell'arco dei prossimi 5 anni, secondo le date delle scadenze brevettuali attese [25], assumendo una riduzione del prezzo del 58%. Il costo giornaliero della terapia è riportato in Tabella III. Non è stato applicato nessuno sconto annuale ai valori di costo. Infine è stato calcolato il rapporto incrementale di costo-efficacia (RICE, o ICER in inglese) in forma di costo incrementale per un QALY guadagnato, utilizzando i valori di costo (C) e di outcome (E) associati alle due alternative considerate, secondo la seguente formula:

$$ICER = (C_{a+t} - C_t) / (E_{a+t} - E_t)$$

a+t = aliskiren aggiunto alla terapia preesistente

t = terapia preesistente

RISULTATI

La riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica al sesto mese di follow-up, confrontata con i valori basali, è stata rispettivamente di 20,8/9,2 mmHg e si è accompagnata a una riduzione della terapia antipertensiva presente al momento dell'arruolamento nello studio (Figura 2). Al primo mese il 15,6% dei pazienti assumeva solo aliskiren, mentre al sesto mese la percentuale di coloro che assumevano solo aliskiren è passata al 19,8%. La percentuale totale di eventi cardiocerebrovascolari evitabili nei pazienti trattati con aliskiren rispetto alla non variazione del trattamento antipertensivo pre-arruolamento è pari al 2,47% (Figura 3).

Da un punto di vista economico (Tabella IV), la riduzione di eventi cardiocerebrovascolari porta a una riduzione sia dei costi dovuti ai ricoveri degli eventi stessi sia dei costi del follow-up a fronte di un aumento di spesa per il trattamento farmacologico determinato dall'introduzione in terapia di aliskiren, controbilanciato in parte dalla riduzione della terapia farmacologica in atto al momento dell'arruolamento (Figura 2): nei sei mesi di follow-up, si è osservata una riduzione del numero medio di trattamenti antipertensivi concomitanti per paziente, pari al 37,4% (Figura 4). Di conseguenza, il calo medio mensile del costo della terapia antipertensiva associata ad aliskiren è stato di € 10,2, che rappresenta il 38,6% del costo mensile delle terapie antipertensive preesistenti.

Nel complesso, aggiungendo aliskiren alla terapia antipertensiva preesistente, si avrebbe un costo incrementale per paziente per anno pari a € 187 a fronte di una differenza in QALY pari a 0,042 in 5 anni. Il rapporto in-

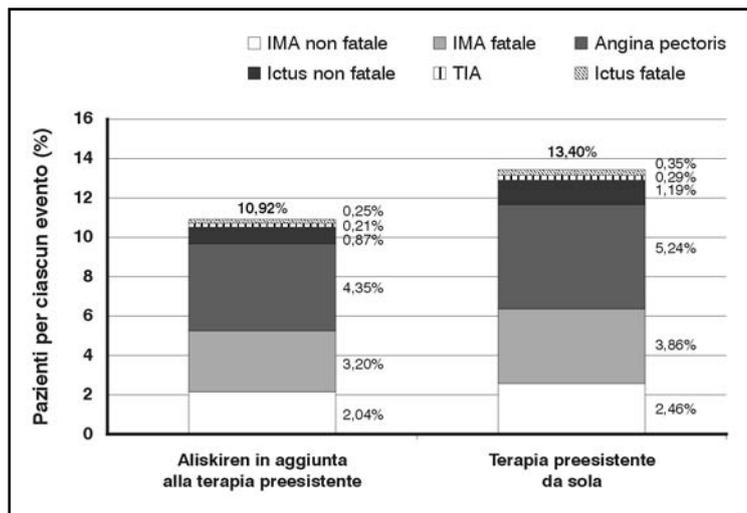


Figura 3. Esiti clinici in termini di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari in 5 anni

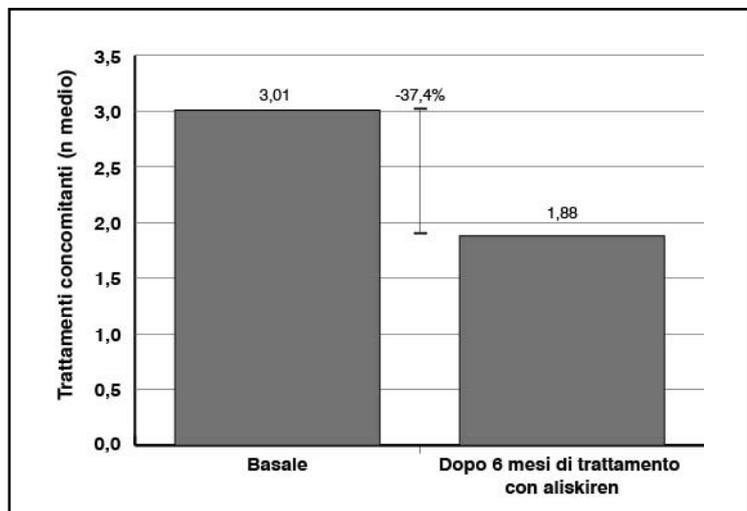


Figura 4. Numero medio di trattamenti antipertensivi concomitanti per paziente. Modificato da [9]

Voce di costo	Costo (€/pz)	
	Aliskiren in aggiunta alla terapia preesistente	Terapia preesistente
Eventi cardiovascolari e cerebrovascolari	946	1.155
• IMA fatale e non-fatale	358	432
• Angina pectoris	506	611
• Ictus fatale, ictus non-fatale e TIA	81	112
Follow-up	383	471
Farmaci	2.611	1.380
Totale	3.940	3.006
Differenza (Costo incrementale in 5 anni)	934	
Costo incrementale in 1 anno	187	
Totale QALY	3,539	3,496
Differenza in QALY	0,042	

Tabella IV. Risultati di outcome economici in 5 anni

crementale costo-efficacia (calcolato come rapporto tra il costo sanitario incrementale e l'outcome incrementale, ed espresso come costo incrementale per un QALY guadagnato) è pari a € 22.062. Se nel modello viene considerato il costo sociale di eventi come ictus e infarto miocardico acuto, il valore del costo incrementale per paziente annuale e, di conseguenza, del rapporto incrementale di costo-efficacia diminuiscono e sono pari rispettivamente a € 170 e € 20.094. Al fine di poter valutare l'impatto della variabilità nella riduzione pressoria ottenuta con aliskiren sul risultato del modello, è stata effettuata un'analisi di sensibilità su questo parametro, ipotizzando una variabilità in termini di riduzione pressoria pari al $\pm 25\%$ ($\pm 5,2$ mmHg) ovvero un range tra -15,6 mmHg e -26,0 mmHg. L'ICER si mantiene comunque nel range di accettabilità, variando da 16.845 €/QALY guadagnato con un costo incrementale di 174 €/anno/pz, a 30.771 €/QALY guadagnato con un costo incrementale di 200 €/anno/pz, in corrispondenza rispettivamente di una riduzione di 26,0 mmHg e 15,6 mmHg. Utilizzando i dati di una survey effettuata su una coorte di soggetti residenti a Faenza [26] ed estesi a tutta la popolazione residente, i soggetti affetti da ipertensione arteriosa trattati con farmaci antipertensivi sono risultati 79.375, di cui 36.740 avevano una pressione arteriosa superiore a 140/90 mmHg nonostante il trattamento e 13.373 di questi assumevano due o più farmaci antipertensivi. L'aggiunta di aliskiren al trattamento in atto, nei 13.373 pazienti in trattamento con due o più farmaci antipertensivi, comporterebbe un incremento di spesa annuale da 7.754.336 €/anno [27] a 10.255.087 €/anno (incremento di 2.500.751 €/anno) ed eviterebbe un totale di 330 eventi cardiocerebrovascolari su un totale di eventi attesi pari a 2.557 [28].

DISCUSSIONE

L'obiettivo del presente lavoro era valutare quali fossero le conseguenze in termini di outcome clinici e in termini economici di un protocollo terapeutico che prevedeva l'aggiunta di aliskiren a una terapia farmacologica antipertensiva che non era stata in grado di portare i valori pressori dei soggetti trattati al di sotto di 140/90 mmHg. Abbiamo fatto ricorso a un'analisi comparativa farmacoeconomica, utilizzando il parametro del valore incrementale di costo-efficacia, vale a dire il rapporto tra la differenza nei costi fra i due scenari considerati (aliskiren in aggiunta alla terapia in atto *versus* la terapia in atto) e la differenza in beneficio di salute fra i due suddetti scenari. Come beneficio di sa-

lute, è stato considerato il QALY, in modo da esprimere con un unico indicatore sia un risultato quantitativo (anni di vita guadagnati) che qualitativo (qualità di vita) e in modo da avere la possibilità di confrontare i risultati con altri interventi o con valori di riferimento che vengono considerati indicativi nella valutazione di costo-efficacia di un farmaco da parte delle istituzioni sanitarie. Il trattamento aggiuntivo con aliskiren di pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, e non responsivi a un trattamento con almeno due farmaci antipertensivi, ha portato, nell'arco di sei mesi, a un significativo decremento dei valori pressori accompagnato da una riduzione nell'uso degli altri antipertensivi. Tale risultato è molto importante nella proiezione farmacoeconomica. Innanzitutto perché i valori pressori sono un indicatore intermedio robusto, in quanto correlano molto bene con gli esiti clinici cardiovascolari, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio, e l'entità della loro variazione permette di predire con sufficiente attendibilità le conseguenti variazioni di morbilità e mortalità cardiovascolare. Il secondo aspetto è che questi dati derivano da un database di pratica clinica alla cui formazione hanno partecipato circa 1.500 centri distribuiti sull'intero territorio nazionale, che hanno arruolato allo studio oltre 11.000 pazienti con ben definite caratteristiche cliniche, consentendo quindi che i dati ottenuti possano essere considerati rappresentativi della popolazione presa in esame. Avere a disposizione un dato non di efficacia in un setting sperimentale (*efficacy*) ma di efficacia reale (*effectiveness*) è un valore aggiunto fondamentale per supportare in maniera concreta i processi decisionali relativi alla definizione delle alternative terapeutiche migliori da un punto di vista clinico ed economico.

Il terzo aspetto è finanziario, in quanto l'incremento di costo legato all'uso di aliskiren è in parte compensato dal risparmio legato sia alla riduzione della preesistente terapia farmacologica sia alla riduzione dei costi degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari e risulta in media pari a € 187 all'anno per paziente trattato. L'entità di riduzione dei valori pressori nello scenario aliskiren proietta a 5 anni una riduzione di eventi cardiocerebrovascolari rispetto allo scenario storico del 2,47% che, valutata in rapporto all'incremento di costo, produce un ICER pari a € 22.062 per QALY nella popolazione totale valutata. Questo valore di ICER dipende dal livello di rischio cardiovascolare globale, dall'età, dalla presenza di comorbidità; a valori maggiori di questi parametri corrisponderebbe quindi un incremento maggiore di benefi-

cio derivante dalla riduzione pressoria e, di conseguenza, un valore di ICER inferiore. In generale i nostri dati sono da considerare conservativi in quanto gli esiti evitabili sono stati valutati solo sulla base dell'effetto di aliskiren sui valori pressori non considerando gli effetti positivi che il farmaco sembra avere sulla stabilità della funzione renale e sulla riduzione della microalbuminuria/proteinuria [29,30], determinanti significativi della morbilità e mortalità cardiovascolare. Nonostante il valore di costo-efficacia sia normalmente citato nelle valutazioni farmacoeconomiche, nella maggior parte dei Paesi le Autorità Sanitarie non hanno definito in maniera esplicita un livello soglia. Analizzando retrospettivamente le allocazioni di risorse del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), nel Regno Unito il range al di sotto del quale un intervento viene considerato senza dubbio costo-efficace rispetto al trattamento standard oscilla fra € 29.000 e € 43.000 in base a un'analisi del 2004 [31-35]. In Italia, in assenza di riferimenti normativi sul valore soglia di costo-efficacia, viene a volte utilizzato in maniera informale un valore compreso tra € 22.170 e € 33.250 per QALY, che si basa sui valori delle più importanti agenzie internazionali (CADHT, NICE, CAHTA).

Un altro vantaggio di quest'analisi è che la valutazione di benefici di salute ha considerato sia gli eventi di morbilità e mortalità sia il peggioramento della qualità di vita conseguente agli eventi stessi, come nel caso di ictus e infarto miocardico [19]. Quindi, per quanto riguarda la valutazione dei costi conseguenti all'introduzione di un nuovo farmaco, oltre a quelli diretti andrebbero valutati anche i costi sociali includendo sia le spese a carico del paziente sia l'impatto sul reddito legato alla ridotta/mancata produttività del paziente e/o dei suoi familiari. Questo è un aspetto che non viene spesso considerato dalle Autorità Sanitarie nonostante che in eventi come l'ictus e l'infarto i costi sociali a carico del paziente risultano essere il doppio rispetto ai costi a carico del sistema sanitario [15,24]. Sulla base delle considerazioni sopra espresse, aliskiren risulta sicuramente costo-efficace nel ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti valutati. Va sottolineato che il nostro studio presenta alcuni limiti. Evidenziamo che il modello di Markov presuppone che ogni cambio di salute avvenga annualmente, mentre nella realtà clinica la

malattia cardiovascolare ha una cadenza variabile. Abbiamo inoltre ipotizzato che l'aderenza al trattamento, un fattore estremamente importante in pratica clinica per ottenere un efficace controllo dei valori pressori, fosse costante all'80% durante tutto il periodo considerato. Un ulteriore limite riguarda la stima di morbilità e mortalità cardiovascolare e la valorizzazione dell'utilità attraverso dati di letteratura straniera senza considerare le possibili differenze riscontrabili nella popolazione italiana.

CONCLUSIONI

Le analisi di costo-efficacia relative a un trattamento farmacologico antipertensivo devono fornire informazioni sugli esiti clinici considerando costi e benefici clinici ottenuti con il trattamento stesso.

Queste informazioni sono particolarmente utili ai gestori della Sanità, soprattutto quando limitate risorse devono essere allocate in presenza di un'alta varietà di possibili trattamenti. Ciò dovrebbe permettere al decisore di scegliere l'intervento in grado di avere il costo più basso per unità di beneficio ottenuto. La gestione dell'ipertensione arteriosa, indipendentemente dall'uso dei singoli farmaci, dovrebbe mirare alla riduzione degli eventi cardiovascolari a lungo termine con analisi orientate a valutare i diversi possibili sottogruppi di pazienti (differenziati per esempio per grado di ipertensione, per patologie concomitanti, per livello di rischio cardiovascolare, ecc.). Di fatto, l'obiettivo degli studi farmacoeconomici dovrebbe essere quello di sostenere clinici e decisori nelle scelte delle azioni da intraprendere.

I risultati della nostra analisi indicano che i costi correlati all'aggiunta di aliskiren alla terapia antipertensiva, precedentemente in atto nei pazienti a elevato rischio cardiovascolare non rispondenti a un trattamento con almeno due farmaci antipertensivi a dosaggio adeguato, sono compensati dai maggiori benefici ottenibili. Nel registro AIFA è stata osservata una rilevante riduzione dei valori pressori con possibile conseguente riduzione di eventi clinicamente rilevanti e finanziariamente costosi. Di conseguenza, i valori di costo-efficacia relativa all'uso di aliskiren in pazienti con le caratteristiche descritte sono da considerare una modalità corretta di investimento in salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10-7
3. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1491-8
4. Bramlage P, Böhm M, Volpe M, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2010; 12: 666-77
5. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610-9
6. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62
8. Law MR, Wald NJ, Morris K, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427-31
9. Volpe M, Tocci G, Bianchini F, et al. Use of aliskiren in a 'real-life' model of hypertension management: analysis of national Web-based drug-monitoring system in Italy. *J Hypertens* 2012; 30: 194-203
10. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409
11. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62
12. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, et al. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation* 2008; 118: 124-30
13. Shiell A, Donaldson C, Mitton C, et al. Health economic evaluation. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 85-8
14. Center for Disease Control and Prevention. NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 dataset. Disponibile on line all'indirizzo http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2005-2006/nhanes05_06.htm
15. Gerzeli S, Tarricone R, Zolo P, et al. The economic burden of stroke in Italy. The EcLIPSE Study: Economic Longitudinal Incidence-based Project for Stroke Evaluation. *Neurol Sci* 2005; 26: 72-8
16. Center for Disease Control and Prevention. National vital statistics report, deaths: final data for 2005. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.cdc.gov/nchs/products/nvsr.htm>
17. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-181
18. Currie CJ, McEwan P, Peters JR, et al. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value Health* 2005; 8: 581-90
19. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making* 2006; 26: 410-20
20. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, et al. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 495-503
21. Levy E, Gabriel S, Dinot J. The comparative medical costs of atherothrombotic disease in European countries. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 651-9
22. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti erogate in regime di ricovero ordinario e diurno. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, 13.12.2006, n.289
23. IMS Dataview, Sell-in database, gennaio 2011
24. Piscitelli P, Iolascon G, Gimigliano F, et al. Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey. *Osteoporos Int* 2007; 18: 211-9

25. Assogenerici. Associazione Nazionale Industrie Farmaci Generici. www.assogenerici.com
26. Puglia MG, Baraccani C, Biolchini L, et al. Progetto Faenza: prevenzione cardiovascolare fra ospedale e territorio. *OdV* 2002; 4. Disponibile on line all'indirizzo http://www.odv.bo.it/2002-4//show_pdf.php?pdf=articolo-01.pdf
27. Esposti ED, Sturani A, Valpiani G, et al. The relationship between body weight and drug costs: an Italian population-based study. *Clin Ther* 2006; 28: 1472-81
28. Sanità e salute – ISTAT. Disponibile on line all'indirizzo http://www3.istat.it/dati/catalogo/20101119_00/PDF/cap3.pdf
29. Persson F, Rossing P, Reinhard H, et al. Renal effects of Aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes care* 2009; 32: 1873-9
30. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, et al; AVOID Study Investigators. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of Aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 2304-9
31. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE Cost-Effectiveness Threshold, What it is and What that Means. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 733-44
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. NICE, 2004. Disponibile on line all'indirizzo http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf
33. Earnshaw J, Lewis G. NICE Guide to the Methods of Technology Appraisal, Pharmaceutical Industry Perspective. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 725-7
34. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. NICE, 2008. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>
35. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004, 13: 437-52