

Solifenacina nella terapia della sindrome da vescica iperattiva: valutazione farmacoeconomica



Sergio Iannazzo ⁽¹⁾, Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾

ABSTRACT

The overactive bladder (OAB) syndrome can be treated with behavioural, surgical and/or pharmaceutical interventions, mainly represented by antimuscarinic drugs. Solifenacin is a new antimuscarinic with selectivity for the bladder and it demonstrated good effectiveness, safety and tolerability. Scope of the present study is to investigate the pharmacoeconomic performance of the treatment with solifenacin, when compared to tolterodine and placebo, in Italian patients with OAB. The economic evaluation is performed with a simulation model, based on a Markov chain. The time horizon of the simulation is 52 weeks, with a 1-week cycle. The model simulates the outcomes and costs of the treatment with solifenacin (5 mg/die), tolterodine ER (4 mg/die) and no treatment in a cohort representative of the Italian population with OAB (estimated in about 1,400 thousands patients). The cost analysis is conducted mainly in the perspective of the patient, since drugs for the treatment of OAB are currently not included in the Italian reimbursement list. The results show that both treatments produce significative improvements in symptoms and quality of life, with an increase in costs of about 540-640 Euro/year with solifenacin and of 680-780 Euro/year with tolterodine. In the cost-utility analysis, solifenacin dominates tolterodine since it results more effective and less costly, and its cost-utility ratio with respect to no treatment is in the range 7,600-18,600 Euro/QALY. In the subgroup of patients incontinent at baseline and who best respond to the therapy (responders), the increase in costs with solifenacin results of about 100-400 Euro/year and the cost-utility ratio is 600-4,200 Euro/QALY. A supplementary scenario has been elaborated to explore the consequences of a hypothetical reimbursement decision by the Italian NHS. In this scenario, the NHS cost perspective is considered and the antimuscarinic drugs are assumed to be reimbursed at a half of the current retail price only to incontinent and responder OAB patients. The overall expenditure of such a decision, which yields clear health outcomes, is estimated in about 23 millions Euro, with a cost-utility ratio of about 600-2,400 Euro/year, suggesting an efficient allocation of sanitary resources.

Keywords: solifenacin, tolterodine, OAB, overactive bladder, Markov model
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(1): 5-14

INTRODUZIONE

Il ciclo minzionale viene distinto in tre fasi: di riempimento, preminzionale e svuotamento. Durante la fase di riempimento le caratteristiche fisiche della vescica, in particolare la sua distensibilità, permettono un accumulo di urina cui non corrisponde un aumento significativo della pressione endoluminale. In questa fase, in condizioni fisiologiche, il muscolo detrusore, che rappresenta gran parte della parete muscolare dell'organo, è sotto il controllo ortosimpatico, che ne determina il rilassamento, con contemporanea contrazione del collo vescicale e degli sfinteri uretrali. La fase preminzionale è caratterizzata dalla sensazione cosciente di riempimento, cui la corteccia cerebrale risponde inibendo il riflesso minzionale e contraen-

do lo sfintere uretrale intrinseco (costituito da muscolatura striata, sotto controllo volontario) finché non si ritiene giunto il momento adatto allo svuotamento, che viene iniziato mediante attivazione delle vie parasimpatiche (acetilcolinergiche) e contemporanea inibizione delle vie ortosimpatiche. Ne risultano rilassamento di sfinteri e piano pelvico e contrazione detrusoriale, mantenuta fino a svuotamento completato, cui segue la chiusura del collo vescicale, che completa il ciclo.

La presenza di contrazioni detrusoriali in tempestive e di una fase preminzionale molto breve, in assenza di un substrato organico patologico, definiscono la sindrome della vescica iperattiva (*Overactive Bladder Syndrome* - OAB), che dal punto di vista sintomatologico è caratterizzata da urgenza minzionale, con

⁽¹⁾Centro di Ricerche Farmacoeconomiche, Advanced Research srl, Torino

Corresponding author

Sergio Iannazzo
s.iannazzo@advancedresearch.it

o senza incontinenza urinaria, usualmente accompagnata da elevata frequenza minzionale ed episodi di nicturia [1]. L'urgenza viene definita come desiderio improvviso e impellente di urinare, difficile da differire, mentre la nicturia è la necessità di alzarsi almeno una volta durante la notte per svuotare la vescica. La OAB ha un impatto profondo sulla qualità di vita di chi ne è affetto, poiché interessa, compromettendole, le funzionalità fisica, psicologica, sessuale, sociale e lavorativa [2]. Mentre è intuitivo che una condizione di incontinenza vescicale, così come la frequenza e la nicturia, compromettano la qualità di vita, è stato rilevato che anche l'urgenza urinaria *per sé* ha un notevole impatto, che può giungere all'autoemarginazione sociale [3], oltre a rappresentare un fattore di rischio di frattura negli anziani che, per l'impellenza del bisogno e la fretta nel tentativo di "arrivare in tempo", possono incorrere in cadute accidentali.

La prevalenza di OAB nelle popolazioni adulte europee e statunitensi è stimata intorno al 12-22%, maggiore nelle età più avanzate e senza differenze rilevanti in base al sesso. Il sesso è invece determinante per quanto riguarda il tasso di incontinenza che è molto più elevato nelle donne, prevalentemente a causa di differenze anatomiche [4-6]. Nonostante l'elevata prevalenza e l'importante interferenza con le attività quotidiane, la OAB rimane una malattia in gran parte sommersa: un'indagine condotta su un campione di donne incontinenti residenti in Lombardia ha rilevato che poco più di un terzo si è rivolto a un professionista sanitario per affrontare il problema, che generalmente viene gestito con l'utilizzo di presidi assorbenti. Tale situazione è probabilmente condizionata dalla scarsa conoscenza delle terapie utilizzabili. A tal proposito, è da segnalare che il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano non rimborsa i farmaci per l'urgenza urinaria, limitandosi a fornire i presidi per l'incontinenza (i pannolini) agli incontinenti stabili. È opinione diffusa che un'esigua minoranza dei pazienti con OAB ricorra a questi presidi forniti dal SSN e che la quasi totalità gestisca il problema acquistando direttamente gli assorbenti necessari al supermercato.

Le possibilità terapeutiche dell'OAB comprendono opzioni comportamentali, chirurgiche e farmacologiche; queste ultime, essenzialmente rappresentate da farmaci antimuscarinici, costituiscono la strategia di prima linea. Gli agenti più datati in questa classe farmaceutica, tuttavia, mancano di selettività d'azione a livello vescicale e sono quindi gravati da frequenti effetti indesiderati sistemici di tipo anticolinergico (visione offuscata, secchezza delle mucose, stitichezza, ecc.). Solifenacina è un nuovo antimuscarinico dotato di maggiore selettività d'azione che nel programma di sviluppo clinico ha dimostrato una buona efficacia e tollerabilità in pazienti con OAB trattati con monosomministrazione giornaliera di 5 o 10 mg [7].

Obiettivo del presente studio è la valutazione farmacoeconomica mediante l'analisi di costo-efficacia, costo-utilità e impatto sul budget della solifenacina nei pazienti italiani con OAB.

METODI

La valutazione è stata condotta mediante la costruzione *ad hoc* di un modello analitico di simulazione basato su una semplice catena di Markov formata da due stati, mutuamente esclusivi, che nell'insieme descrivono i possibili stati di salute considerati per i pazienti della coorte: senza incontinenza urinaria (OAB-C) o con incontinenza urinaria (OAB-I) (Figura 1).

L'orizzonte temporale della simulazione è di 52 settimane, con cicli di una settimana.

La gravità della malattia, per ogni stato ed in ogni istante della simulazione, è descritta mediante due indici sintomatologici principali:

- Indice di incontinenza → numero di episodi incontinenza/24 h;
- Indice di frequenza → numero di minzioni/24 h

Il modello non tiene in considerazione la mortalità della coorte simulata in quanto la patologia appare non avere effetti sulla stessa. Inoltre il breve orizzonte temporale della simulazione permette di trascurare la possibilità che una quota di pazienti possa morire per cause naturali.

Sempre a seguito della breve durata della simulazione non sono stati considerati tassi di sconto per costi e benefici.

Trattamenti considerati ed efficacia

Il modello simula gli esiti clinici ed economici del trattamento della sindrome della vescica iperattiva con solifenacina alla dose di 5 mg/die, tolterodina a rilascio ritardato (ER) alla dose di 4 mg/die o nessun trattamento. L'efficacia dei trattamenti è misurata in termini di *dry rate* (percentuale di pazienti continenti tra quelli inizialmente incontinenti), episodi di in-

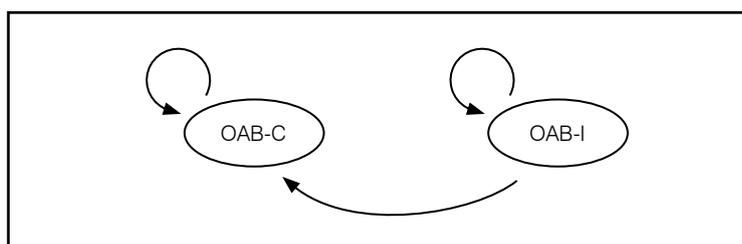


Figura 1
Catena di Markov

continenza, frequenza minzionale e utilizzo di presidi per incontinenza.

Nel modello il *dry rate* rappresenta la probabilità di transizione dallo stato OAB-I a quello OAB-C della catena di Markov, mentre gli altri parametri di efficacia caratterizzano l'evoluzione temporale degli indici di patologia e del consumo di pannoloni.

Sono stati considerati due scenari alternativi per rappresentare l'efficacia dei due trattamenti:

- lo scenario base rappresenta l'efficacia dei trattamenti nella popolazione generale dei pazienti con OAB. I dati di efficacia sono tratti dai trial di registrazione dei due farmaci, entrambi ottenuti mediante confronto versus placebo (caso base) [8-10];
- lo scenario *responders* rappresenta il sottogruppo di pazienti con OAB in cui il trattamento si verifica efficace. I dati di efficacia sono ricavati sulla base di tale sottogruppo di pazienti che ha continuato ad assumere 5 mg di solifenacina nello studio STAR [11,12].

Scenario base

Nello scenario di base il modello simula e confronta gli esiti di solifenacina 5 mg/die e tolterodina 4 mg/die, facendo riferimento ai dati di efficacia rispetto a placebo riportati per i due farmaci nei trial registrativi randomizzati e controllati (RCT) [8-10]. Il confronto tra i due farmaci è indiretto, ma la sostanziale omogeneità di criteri di arruolamento, durata della sperimentazione e definizione degli *endpoint* negli RCT lo rende affidabile.

Per solifenacina i dati dei due trial [8,9] sono stati aggregati. Il dato relativo alla frequenza (numero di minzioni/24 h), riportato in entrambi i trial a 4, 8 e 12 settimane, indica che gran parte dell'effetto del trattamento è stato ottenuto già alla settimana 4. È stato assunto che lo stesso tipo di andamento temporale fosse applicabile anche agli altri indici (Tabelle I e II).

I due RCT su solifenacina non presentano i dati relativi all'utilizzo di pannoloni, che ai fini della simulazione sono stati ricavati dall'indi-

	SOL 5 mg	Placebo
Chapple et al, 2004		
Pazienti valutati	266	253
Efficacia:		
• Episodi incontinenza/24 h	-59%	-29%
• Minzioni/24 h	-17%	-8%
Cardozo et al, 2004		
Pazienti valutati	286	281
Efficacia:		
• Episodi incontinenza/24 h	-60,7%	-27,9%
• Minzioni/24 h	-19,6%	-12,8%

Tabella I

Efficacia di solifenacina nei trial vs placebo [8,9]

Van Kerrebroeck et al, 2001	TOL ER	Placebo
Pazienti valutati	507	508
Minzioni/24 h		
media basale	10,9	11,3
riduzione	-1,8	-1,2
variazione %	-17%	-11%
Episodi incontinenza/settimana		
media basale	22,1	23,3
riduzione	-11,8	-6,9
variazione %	-53%	-30%
N. assorbenti/24 h		
media basale	1,4	1,5
riduzione	-0,5	-0,2
variazione %	-36%	-13%

Tabella II

Efficacia di tolterodina nel trial vs. placebo [10]

cazione riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto [13].

I dati sul *dry rate* non erano presenti in nessuno dei tre RCT versus placebo, per cui nella modellizzazione sono stati utilizzati i dati dello studio STAR [11,12].

STAR	Gruppo totale (settimana 4)		Gruppo totale (settimana 12)		Gruppo NDI (settimana 12)	
	SOL 5/10 mg	TOL ER 4 mg	SOL 5/10 mg	TOL ER 4 mg	SOL 5 mg	TOL ER 4 mg
Minzioni/24 h	-14,5%	-12,6%	-20,8%	-19,2%	-22,3%	-21,9%
Episodi incontinenza/24 h	-46,9%	-35,3%	-57,8%	-43,5%	-67,2%	-61,2%
Uso di assorbenti/24 h	-37,2%	-27,3%	-52,9%	-40,6%	-57,0%	-53,4%
Dry Rate	39,00%	34,00%	59,00%	49,00%	65,40%	58,30%

Tabella III

Efficacia nello studio STAR [11,12]

SOL = solifenacina; TOL = tolterodina; NDI = gruppo *no dose increase*

Scenario responders

Per valutare l'efficacia dei trattamenti nel sottogruppo di pazienti in cui la terapia è efficace si fa riferimento al sottogruppo dei *responders* nello studio STAR [11,12]. In questo trial sono stati valutati per 12 settimane i sintomi di 1.177 pazienti con OAB, randomizzati al trattamento con solifenacina 5 mg/die o tolterodina ER 4 mg/die. Alla quarta settimana è stata data la possibilità ai pazienti di richiedere un incremento del dosaggio del farmaco, solo per solifenacina (10 mg), come previsto dal disegno sperimentale dello studio. In media circa il 51% dei pazienti trattati con solifenacina non ha richiesto l'aumento di dose (gruppo NDI – *no dose increase*) ed è ai dati di efficacia di questo sottogruppo che è stato fatto riferimento (Tabella III).

È, infine, necessaria una particolare riflessione per quanto riguarda la scelta dei dati da applicare al ramo di non trattamento. Dai dati di tutti i trial emerge una significativa efficacia del placebo. Tuttavia non è realistico considerare che lo stesso livello di riduzione dei sintomi possa avvenire in pazienti esclusi da qualsiasi tipo di trattamento, per cui non sembra corretto attribuire l'efficacia del placebo al non trattamento. D'altro canto, il confronto delle terapie farmacologiche con un ramo con efficacia nulla potrebbe risultare troppo sbilanciato in favore dei trattamenti attivi. Per questa ragione abbiamo valutato l'analisi sia nei confronti del placebo sia nei confronti del non trattamento, immaginando che la realtà debba essere collocata in un punto intermedio tra le due.

I dati di efficacia del placebo sono stati ricavati mediante *pooling* dei risultati dei tre RCT vs placebo [8-10]. Per quanto riguarda il *dry rate* ottenuto con placebo, non riportato nelle pubblicazioni, è stato calcolato a partire dalla riduzione percentuale degli episodi di incontinenza, mantenendo la proporzione media tra tale parametro e il *dry rate* osservato con i trattamenti attivi (cioè 28%).

Nei trial di riferimento, il tasso di abbandono è stato generalmente basso: nei due trial di solifenacina oltre il 90% dei pazienti randomizzati con

questo farmaco è giunto alla valutazione finale; nello studio STAR il 5,9% e il 7,3% dei pazienti ha interrotto anticipatamente il trattamento con solifenacina e tolterodina, rispettivamente.

In ogni caso, tutti i dati di efficacia utilizzati nel modello sono riferiti a una popolazione *intent-to-treat* modificata: sono stati valutati i pazienti che hanno iniziato a ricevere il trattamento e che hanno avuto almeno una visita nel corso delle 12 settimane. L'utilizzo di questi valori include il tasso di abbandono nella misura dell'efficacia del trattamento. Per questa ragione non è stato necessario considerare esplicitamente nel modello il numero di pazienti che interrompe il trattamento.

Tutti i trial utilizzati come fonte dei dati di efficacia dei farmaci l'hanno valutata a 12 settimane. Il modello di Markov permette l'estrapolazione di questi dati nel tempo per ottenere l'orizzonte temporale prestabilito (52 settimane). A tale fine è stato assunto che oltre la dodicesima settimana non vi sia né un miglioramento né un decadimento degli indici della patologia. Questa assunzione è supportata dallo studio a lungo termine in aperto di 40 settimane, estensione dei due RCT di solifenacina, nel quale l'efficacia è risultata lievemente migliore che a 12 settimane [14].

Anche per tolterodina l'assunzione del mantenimento degli effetti è supportata dai risultati di uno studio in aperto di 52 settimane, proseguimento di un trial controllato in doppio cieco su 608 pazienti arruolati in Giappone e Corea e randomizzati a tolterodina ER, ossibutinina o placebo [15,16].

Qualità di vita

La simulazione della qualità della vita dei pazienti, finalizzata al calcolo dei QALYs (*Quality Adjusted Life Years*, cioè anni di vita ponderati per la qualità di vita) per l'analisi di costo-utilità è basata sui pesi di utilità utilizzati in tutti i principali modelli di costo-utilità pubblicati sulla sindrome OAB [17-19], originariamente definiti nel modello di Kobelt del 1998 [19].

Tali pesi sono definiti in funzione di un indice di patologia combinato, dato dalla somma dei singoli indici di incontinenza e

Tabella IV

Utilità per classi sintomatologiche nel modello di Kobelt e colleghi [19]

Utilità in funzione dell'indice sintomatologico combinato						
Indice = (minzioni + episodi incontinenza) / 24 h						
Indice	<9	9 - <12	12 - <15	15 - <18	≥18	dropout
Utilità	0,742	0,712	0,676	0,64	0,598	0,672

Tabella V

Rielaborazione delle utilità del modello di Kobelt et al sulla base dello studio di Currie et al [21]

Indice	<9	9 - <12	12 - <15	15 - <18	≥18
Utilità continenti	0,853	0,819	0,778	0,736	0,688
Utilità incontinenti	0,690	0,662	0,628	0,595	0,556

frequenza. Gli Autori del modello originario hanno ottenuto tali pesi correlando i sintomi urinari con i punteggi del questionario EQ-5D somministrato a 461 pazienti svedesi con OAB (continenti e incontinenti) arruolati in uno studio di *Willingness To Pay* [20] (Tabella IV).

I dati originari sono stati rielaborati sulla base di un più recente studio di popolazione inglese condotto su 609 soggetti con OAB [21] per tenere conto della differente qualità di vita tra soggetti continenti e incontinenti. Confrontando l'utilità media della coorte dello studio svedese (continenti+incontinenti: 0,672) con le utilità dello studio inglese (continenti: 0,72; incontinenti: 0,604) abbiamo stimato che le utilità in funzione dell'indice sintomatologico avrebbero dovuto essere aumentate di circa il 15% per i pazienti continenti e diminuite di circa il 7% per i pazienti incontinenti (Tabella V).

Infine, data la variazione continua dell'indice sintomatologico nel nostro modello (a differenza del modello originario di Kobelt e colleghi in cui era stato discretizzato in classi) abbiamo calcolato, con il metodo della regressione lineare, una relazione analitica per la determinazione dell'utilità in funzione dell'indice combinato, che riproduce la correlazione originaria tra sintomi e utilità.

Costi

I costi considerati nel modello comprendono i farmaci, i presidi per incontinenti, le visite mediche, le creme e altri trattamenti locali, le perdite di produttività e i costi indotti da cadute e fratture. A seconda della prospettiva adottata per l'analisi farmacoeconomica, variano la composizione e gli importi applicati (Tabella VI).

In questo studio viene principalmente analizzata la prospettiva del paziente e si considera che i soggetti si facciano carico privatamente delle due voci principali di spesa – farmaci e pannolini – che più si avvicinano alla realtà.

I farmaci antimuscarinici non sono ammessi al rimborso da parte del SSN, ed è impossibile stimare con precisione la quota del costo sostenuto dal SSN solo per i presidi per incontinenza. Il meccanismo con cui i pazienti accedono al rimborso è variabile a livello regionale, ma passa attraverso la diagnosi di incontinenza, quindi di un accertamento di invalidità, da parte del medico curante. Tuttavia da alcune interviste condotte presso farmacie territoriali è emerso che, nella pratica, solo i casi di incontinenza più grave ottengono la fornitura gratuita di presidi, mentre la gran parte dei pazienti moderatamente incontinenti (quali presumibilmente sono la maggioranza dei pazienti OAB) provvede personalmente all'acquisto. Questa supposizione è confortata da quanto osservato da Bernasconi e colleghi nell'indagine condotta nel 2003 sulla popolazione femminile con incontinenza urinaria residente nell'ASL3-Monza [22]. In questo studio, gli Autori hanno rilevato che la totalità

Voci di costo	Prospettiva del paziente	Prospettiva del SSN
Farmaci	x	x
Pannolini	x	x
Visite	x	x
Creme e trattamenti locali	x	
Cadute e fratture		x

Tabella VI

Tipologie di costo calcolate per ogni prospettiva considerata

Molecola	Farmaco	Costo (€)
Solifenacina	Astellas Vesiker 10 cpr 5 mg	21,73
	Astellas Vesiker 30 cpr 5 mg	60,59
Tolterodina	Pfizer Detrusitol Caps Retard 14 caps 2 mg	32,80
	Pfizer Detrusitol Caps Retard 14 caps 4 mg	32,80

Tabella VII

Prezzi al pubblico di tolterodina a rilascio prolungato e solifenacina

dei pannolini erano stati acquistati a spese della paziente.

Il calcolo nella prospettiva del SSN è stato elaborato per rispondere ai quesiti relativi all'impatto sul budget e all'efficienza allocativa di una ipotetica decisione di rimborso dei due farmaci antimuscarinici considerati nell'analisi. Di conseguenza in questa prospettiva si considerano in capo al SSN sia il costo dei farmaci sia quello dei pannolini.

Il costo farmaceutico è stato calcolato sulla base dei prezzi al pubblico di solifenacina e tolterodina a rilascio prolungato, alle dosi utilizzate nei trial di riferimento, secondo il Prontuario Farmaceutico Nazionale (Novembre 2007).

Sono state considerate le confezioni che determinano il minore costo/anno di terapia, che risulta di € 735,16 per solifenacina 5 mg/die e di € 852,80 per tolterodina a rilascio controllato (Tabella VII).

Il costo dei presidi per incontinenza (pannolini, pannolini) è stato calcolato valorizzando il consumo simulato della coorte per un costo unitario, stimato sulla base di un costo medio rilevato in farmacia (TENA Lady conf. 12 pz. € 8) in € 0,67/pannolone nella prospettiva del paziente e in € 0,28/pannolone nella prospettiva del SSN (calcolato sulla base del fatturato annuo del mercato dei presidi per incontinenza diviso per il numero di pezzi venduti, secondo i dati pubblicati da Assobiomedica) [23].

Sono state attribuite due visite, una iniziale più una di *follow up* nel corso dell'anno, a tutti i pazienti della coorte simulata. Inoltre è stata calcolata una visita ulteriore per ogni evento avverso grave causato dalla terapia farmacologica. È stato supposto che le visite siano suddivise

in egual proporzione tra medico di medicina generale (MMG) e specialista (urologo o ginecologo). Il costo di una visita presso il MMG è stato stimato in € 12,32 (a carico del SSN) sulla base di una valutazione di costo-opportunità di Garattini e colleghi [24]. Per il costo al SSN di una visita specialista, determinato a livello regionale, è stato utilizzato l'ultimo valore massimo nazionale pubblicato, pari a € 20,66 [25]. Anche la quota a carico del paziente (il ticket) varia a livello regionale. Per questa ragione abbiamo considerato il valore indicativo di € 18,60, relativo alla regione Piemonte [26].

Le ultime categorie di costo riguardano solo il sottogruppo di pazienti incontinenti della coorte simulata. Il valore di 11,11 €/anno per creme e trattamenti locali (comprese le infezioni alle basse vie urinarie) è stato ricavato dall'analisi di Bernasconi et al. [22]. Il valore medio di 15,58 €/anno legato all'aumento di incidenza di fratture nei soggetti incontinenti più anziani è stato tratto dall'analisi economica di Reeves et al. [27].

Popolazione simulata

La numerosità della coorte simulata si è basata sul tasso di prevalenza di OAB rilevato in l'Italia (12% per maschi e 13% per femmine) in un vasto studio di popolazione [4] condotto su 16.776 soggetti in 6 paesi europei e sulla popolazione italiana residente al 1 gennaio 2006

[28]. È stata così ottenuta una popolazione di oltre 3,9 milioni di soggetti, di cui circa 2,2 milioni di donne. La coorte è stata suddivisa in pazienti continenti ed incontinenti applicando tassi del 25,9% e 42,3% di incontinenza negli uomini e nelle donne con OAB; il dato è stato ottenuto da un'elaborazione sui dati dello studio multinazionale di prevalenza [4] e di una loro successiva pubblicazione [27].

Tenendo conto del fatto che la patologia è in parte sommersa, abbiamo applicato alla coorte così ottenuta il tasso di ricorso ai professionisti sanitari del 35,9% rilevato da Bernasconi e colleghi, ottenendo una popolazione candidata al trattamento di 1.403.343 soggetti con OAB (scenario di base, prospettiva del paziente), di cui 491.319 incontinenti (scenario alternativo, prospettiva del SSN).

In assenza di dati italiani pubblicati, abbiamo attribuito alla coorte simulata le caratteristiche cliniche (frequenza minzionale, episodi di incontinenza, consumo medio di pannoloni) delle coorti arruolate nei trial di riferimento. In particolare, per la frequenza di minzioni è stata fatta la media tra i dati dei tre trial [8, 10-11], ottenendo il valore di 11,57 minzioni/24 h.

Per il numero di episodi di incontinenza si è fatto riferimento all'unico studio che riferisce la quota di pazienti inizialmente incontinenti [8] e si è elaborato il valore medio della coorte attribuendo gli episodi di incontinenza solo alla

Prospettiva del paziente con OAB	SOL 5 mg	TOL ER 4 mg	Placebo	NoT
Efficacia (Pazienti liberati da incontinenza)	289.878	240.746	135.584	
Utilità (QALY/paziente)	0,810	0,800	0,776	0,740
Costi per paziente (€/paziente)				
Farmaci	735,16	852,80	0	0
Pannoloni	87,41	114,86	182,72	283,47
Visite	18,63	18,76	18,60	18,60
Creme e trattamenti locali	1,88	2,22	2,95	3,89
TOT	843,08	988,64	204,27	305,96
Incremento vs placebo	638,81	784,37		
Incremento vs NoT	537,12	682,68		
Costo-Efficacia Incrementale (€/paziente liberato da incontinenza)				
CE vs placebo	5.810,13	10.467,10		
CE vs NoT	2.600,26	3.979,42		
Costo-Utilità Incrementale (€/QALY)				
CU vs placebo	18.612,95	33.309,27		
CU vs NoT	7.634,15	11.457,30		

Tabella VIII

Risultati dello scenario di base: prospettiva del paziente

SOL = solifenacina; TOL = tolterodina; CE = rapporto di costo-efficacia incrementale; CU = rapporto di costo-utilità incrementale; NoT = non trattamento



Prospettiva del paziente incontinente	SOL 5 mg	TOL ER 4 mg	Placebo	NoT
Costi (€/paziente)	931,52	1.089,89	548,93	839,39
Incremento vs placebo	382,59	540,96		
Incremento vs NoT	92,13	250,49		
Costo-Utilità (€/QALY)				
CU vs placebo	4.221,63	7.013,95		
CU vs NoT	576,51	1.712,11		

Tabella IX
Risultati nel sottogruppo incontinenti e responders: prospettiva del paziente.

SOL = solifenacina;
TOL = tolterodina;
CU = rapporto di costo-utilità incrementale;
NoT = non trattamento

Prospettiva del SSN	SOL 5 mg	TOL ER 4 mg	Placebo	NoT
Efficacia (Pazienti liberati da incontinenza)	163.874	146.084	69.148	
Utilità (QALY/paziente)	0,775	0,761	0,684	0,615
Costi (€/paziente)	479,59	556,07	262,90	386,93
Budget Impact (M€)				
TOT (M€)	120,17	139,34	65,88	96,95
Incremento vs placebo	54,29	73,46		
Incremento vs NoT	23,22	42,38		
Costo-Efficacia Incrementale(€/paziente liberato da incontinenza)				
CE vs placebo	573,17	954,83		
CE vs NoT	141,67	290,13		
Costo-Utilità Incrementale (€/QALY)				
CU vs placebo	2390,93	3801,20		
CU vs NoT	579,79	1.156,08		

Tabella X

Risultati nel sottogruppo incontinenti e responders: prospettiva del SSN

SOL = solifenacina; TOL = tolterodina; CE = rapporto di costo-efficacia incrementale; CU = rapporto di costo-utilità incrementale; NoT = non trattamento

quota di pazienti incontinenti (valore ottenuto: 2,75 episodi/24 h). Infine, per l'ultimo valore si è fatto riferimento al consumo medio di pannoloni dei pazienti dello studio STAR, con una rielaborazione analoga a quella effettuata per gli episodi di incontinenza, nell'assunzione che la quota di pazienti inizialmente incontinenti fosse pari a quella del trial di solifenacina vs. placebo [8] (valore ottenuto: 3,32 pannoloni/24 h).

RISULTATI

Nella Tabella VIII sono illustrati i principali risultati dell'analisi di costo-efficacia dello scenario base nella prospettiva del paziente, condotta sulla popolazione italiana con OAB (1.403.343 soggetti, di cui 491.319 incontinenti).

La misura dell'efficacia dei trattamenti è data dal numero di pazienti "liberati" dai sintomi di incontinenza, mentre l'utilità è misurata in incremento medio di QALY per paziente. I rap-

porti di costo-efficacia e costo-utilità incrementale sono stati calcolati sia rispetto al placebo che rispetto al non trattamento (NoT).

Come prevedibile, le due strategie terapeutiche a base di farmaci attivi risultano contemporaneamente più efficaci e più costose, in quanto il costo farmaceutico è solo parzialmente compensato dal risparmio sulle altre voci di spesa, essenzialmente costituite dai pannoloni.

Il confronto tra i due principi attivi indica che, in media, tolterodina ER è dominata da solifenacina, ossia contemporaneamente più costosa e meno efficace. Sempre in media, per i benefici ottenibili con la solifenacina il paziente con OAB può attendersi un incremento di spesa di circa 540-640 euro annui, e di 680-780 con tolterodina ER. In considerazione del miglioramento della qualità di vita, tali incrementi di spesa si traducono in un rapporto di costo-utilità medio compreso tra 7.600 e 18.600 €/QALY

(equivalente a un anno di vita in salute perfetta) guadagnato.

L'analisi di costo-efficacia dello scenario *responders* ci mostra che nel sottogruppo di pazienti incontinenti e *responders*, i benefici clinici sono relativamente maggiori e l'incremento di spesa minore, come illustrato in Tabella IX. Il paziente incontinente e *responder* che decide di continuare la terapia con solifenacina può attendersi un incremento di spesa compreso tra i 100 e i 400 Euro circa all'anno, a fronte di una riduzione di circa un quarto nella frequenza minzionale, della sensazione di urgenza, e, soprattutto, con una probabilità del 65% di tornare a essere continente.

Come già accennato, la prospettiva del SSN è stata inclusa nello studio per esplorare l'impatto di un'ipotetica decisione da parte del SSN di rimborsare i farmaci antimuscarinici. In particolare si è supposta una forma ristretta di rimborso del farmaco, limitato ai pazienti con OAB, incontinenti e che rispondono al trattamento (immaginando così di escludere dal rimborso i pazienti per cui la terapia risulta insoddisfacente). L'analisi di questa ipotesi è stata condotta, dunque, nella prospettiva del SSN e mediante lo scenario *responders*, applicando i dati di efficacia del sottogruppo corrispondente dello studio STAR. È stato, inoltre, ipotizzato uno sconto del 50% sul prezzo al pubblico dei farmaci (Tabella X).

Sulla base di queste impostazioni, il modello stima che un intervento di terapia farmacologica con solifenacina su tutta la popolazione italiana con incontinenza da OAB che ricerca assistenza sanitaria sarebbe in grado di "liberare" dall'incontinenza oltre 150.000 pazienti, rispetto al non trattamento, a un costo per il SSN di circa 23 milioni di Euro, con un rapporto di costo-utilità molto favorevole, tra i 600 e i 2.500 €/QALY.

CONCLUSIONI

Attualmente in Italia la sindrome della vescica iperattiva (*Overactive Bladder Syndrome* – OAB) viene prevalentemente gestita con l'utilizzo di presidi (assorbenti, pannoloni) anziché con la terapia medica, fisioterapica (rieducazione pelvica) o chirurgica. Questa impostazione terapeutica, che deriva da una serie di condizionamenti storico-culturali (scarsa sensibilità al problema da parte di pazienti e medici) e contestuali (*in primis* la rimborsabilità dei presidi vs la non rimborsabilità dei farmaci) risulta tuttavia sub-ottimale in termini di accettabilità

e impatto su qualità di vita e benessere psicosociale. Inoltre, vari Autori suggeriscono che la rinuncia a un atteggiamento terapeutico più interventistico sia sub-ottimale anche dal punto di vista economico, nella prospettiva delle pazienti e della società nel complesso, se non anche da quello del servizio sanitario [7, 17-19].

L'analisi farmacoeconomica presentata evidenzia come con i trattamenti farmacologici sia possibile ottenere significativi miglioramenti della funzionalità minzionale e della qualità di vita dei pazienti affetti da OAB con un incremento tutto sommato modesto della spesa sanitaria. Entrambi i farmaci valutati comportano un aumento di spesa e della qualità di vita attesa. Solifenacina appare dominare tolterodina ER, essendo associata a una minor spesa attesa e contemporaneamente a una maggiore efficacia. Nella prospettiva dei pazienti, che risulta essere quella fondamentale, sia per l'esperienza della malattia, sia per la necessità di coprire di tasca propria i costi farmaceutici, i benefici clinici di solifenacina hanno un costo medio netto che può essere stimato in circa 600 €/anno per il paziente con OAB e ancora minore (100-400 €/anno) per i pazienti incontinenti che rispondono alla terapia.

L'ipotesi da noi prospettata del rimborso da parte del SSN di solifenacina, ceduta alla metà del costo attuale, ai pazienti incontinenti con OAB che rispondono al trattamento sarebbe associata a un incremento della spesa sanitaria di circa 23 milioni di Euro e alla riduzione di circa 2/3 dei pazienti incontinenti, senza considerare i benefici in termini di urgenza e frequenza. Abbiamo stimato che tale strategia risulterebbe associata a un rapporto di costo-utilità incrementale inferiore ai 2.500 €/QALY guadagnato, un valore estremamente favorevole se si considera che nella letteratura farmacoeconomica viene generalmente valutata molto conveniente una strategia terapeutica dalla costo-utilità inferiore ai 20.000 €/QALY.

In conclusione, il trattamento farmacologico della sindrome della vescica iperattiva è in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti ad un costo accettabile e andrebbe proposto a tutti i pazienti con OAB che si rivolgono a un professionista sanitario in cerca di soluzioni alla loro patologia.

DISCLOSURE

Il presente studio è stato supportato da Astellas Pharma Spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37-49
2. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; 6(suppl 11): S580-S590
3. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, Revicki DA, Thompson C, Corey R, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health* 2004; 7:455-63
4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760-6
5. Stewart W, Herzog R, Wein A et al. Prevalence and impact of overactive bladder in the US. Results from the NOBLE program. International Continence Society Meeting, Seoul, Korea 2001 abstract 24
6. Versi E. Screening initiative confirms widespread prevalence of overactive bladder in American adults. *Int Urogynecol J* 2001; 12: S13
7. Epstein BJ, Gums JG, Molina E. Newer agents for the management of Overactive Bladder. *Am Fam Physician* 2006;74:2061-8.
8. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, et al. Randomized, double-blind placebo and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93: 303-10
9. Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172: 1919-24
10. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A on behalf of the Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001; 54: 414-421
11. Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, Khullar Vik, Rosa José, Scarpa RM, et al, for the STAR study group. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5mg and tolterodine ER 4mg. *Eur Urol* 2007; 52: 1195-1203
12. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Tooze-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results from the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48: 464-70
13. Vesiker®, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
14. Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM; Solifenacin Study Group. Longterm open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2005; 47: 376-84
15. Takei M, Homma Y; the Japanese Tolterodine Study Group. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder in Japanese patients. *Int J Urol* 2005; 12: 456-64
16. Homma Y, Paick JS, Lee JG, Kawabe K on behalf of the Japanese and Korean Tolterodine Study Group. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo controlled trial. *BJU Int* 2003; 92: 741-747
17. Milsom I, Wickstrom J, Poulsen PB. Cost-effectiveness analysis of solifenacin flexible dosing in patients with overactive bladder symptoms in four Nordic countries. *Value Health* 2006; 9: A389
18. Thorpe A, Terry T, Fynes M, Sidhu M, Warner J. A cost-utility analysis of solifenacin 5 mg versus tolterodine ER 4 mg. *Urology* 2007; 70 (3A): 87
19. Kobelt G, Jonsson L, Mattiasson A. Cost-effectiveness of new treatments for overactive bladder: the example of tolterodine, a new muscarinic agent: a Markov model. *Neurourol Urodyn* 1998; 17: 599611
20. Johanneson M, O'Connor RM, Kobelt G, Mattiasson A. Willingness to pay for reduced incontinence symptoms. *Br J Urol* 1997; 80: 557-62
21. Currie CJ, McEwan P, Poole CD, Odeyemi IA, Datta, SN, Morgan CL. The impact of the overactive bladder on health-related utility and quality of life. *BJU Int* 2006; 97: 1267-72

22. Bernasconi F, Grasso M, Mantovani C, Lucchini E, Arienti S, Cerri C. Social cost of female urinary incontinence: epidemiology, cost of illness and cost/effectiveness analysis. *Urogynaecologia International Journal* 2003; 17: 9-42
23. Guglieri A. Ausili assorbenti per incontinenza. CSA - Centro Studi Assobiomedica. Numero 6, maggio 2000
24. Garattini L, Castelnuovo E, Lanzeni D, Viscarra C. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2003; 4: 109-114
25. DECRETO MINISTERIALE 22 luglio 1996. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe. (GU n. 216 del 14-9-1996 - Suppl. Ordinario n.150)
26. Nomenclatore della Regione Piemonte ["Supplemento Ordinario n. 1 al B.U. n. 36 Deliberazione della Giunta Regionale 26 luglio 2004, n. 73-13176"]
27. Reeves P, Irwin D, Kheller C, Milsom I, Kopp Z, Calvert N, Lloyd A. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol* 2006; 50: 1050-7
28. ISTAT. Popolazione residente al 1 gennaio 2006. Sito web <http://demo.istat.it/pop2006/index.html> consultato il 28/11/07