

Management e qualità L'impatto economico della terapia di resincronizzazione in pazienti con scompenso cardiaco. Evidenze disponibili e valutazione del modello CRT-Eucomed per l'analisi del rapporto costo-efficacia

Giovanni Fattore, Maurizio Landolina*, Luca Bontempi**, Giuseppe Cacciatore***, Antonio Curnis**, Michele Gulizia§, Luigi Padeletti§§, Luigi Mazzei§§§, Luigi Tavazzi*, per il Gruppo di Studio congiunto Federazione Italiana di Cardiologia-Assobiomedica "Valutazione del Modello CRT-Eucomed"[°]

*Facoltà di Economia Aziendale, Università degli Studi "Parthenope", Napoli, Istituto di Pubblica Amministrazione e Sanità, e CeRGAS, Università degli Studi Bocconi, Milano, *Divisione di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, **Cattedra e Divisione di Cardiologia, Spedali Civili, Brescia, ***Unità per lo Scompenso Cardiaco, U.O.C. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma, §U.O. di Cardiologia, Ospedale San Luigi-San Curro, Catania, §§Scuola di Specializzazione di Cardiologia, Università degli Studi, Firenze, §§§Assobiomedica, Milano*

Key words:

Cardiac resynchronization therapy; Heart failure.

© 2005 CEPI Srl

[°]Altri membri del gruppo di lavoro: Federico Berti, Ela Medical, Agrate Brianza (MI); Francesca Caprari e Alessandro Scivales, Medtronic Italia, Sesto San Giovanni (MI); Paolo Giovanzana, St. Jude Medical Italia, Agrate Brianza (MI); Elisa Martelli, Guidant Italia, Segrate (MI); Lorenzo Zanchetta, Biotronik Seda, Trezzano sul Naviglio (MI).

Giovanni Fattore ha ricevuto un grant da Assobiomedica per svolgere attività di ricerca sugli effetti economici della terapia di resincronizzazione cardiaca.

Ricevuto il 23 marzo 2005; nuova stesura il 13 luglio 2005; accettato il 15 luglio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Landolina

Dipartimento di Cardiologia
IRCCS Policlinico San Matteo
Piazzale Golgi, 2
27100 Pavia
E-mail: elettrofisiologia@smatteo.pv.it

Several clinical trials show that cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with moderate-severe heart failure increases survival, improves quality of life and reduces hospital admissions. The high cost of this new technology, incurred by health organizations at the moment of the implant, requires to assess whether its use is economically rational for the Italian Health Service.

The paper summarizes evidences of the impact of CRT on the use of hospital resources and on quality of life, and presents a model to calculate incremental costs per quality adjusted life years (QALYs) gained in patients with moderate-severe heart failure treated with optimal medical therapy. The model is based on efficacy data drawn from clinical trials and on other information concerning the Italian context collected and validated by a team of experts from Assobiomedica and the Italian Federation of Cardiology.

The model estimates that the incremental cost per QALY gained attributable to CRT is € 63 225 if all effects (years of life gained, increased quality of life and reduction of hospital costs) are censored at the end of the first year after the implant and € 21 720 if all effects are censored at the end of the third year. Cost-effectiveness of CRT is thus strongly dependent upon the duration of its effects: longer benefits of the therapy compensate initial costs and thus make the technology more cost-effective. In order to get better estimates of the economic profile of CRT it is required to collect more precise data from routine practice on survival, quality of life and hospital resources. The model presented can be easily adapted to take into account new evidence and to calculate cost per QALY gained in regional and local contexts.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (12): 796-803)

Introduzione

Poche patologie hanno un impatto così sfavorevole in termini di mortalità, morbidità e costi per la sanità come lo scompenso cardiaco nei paesi industrializzati.

In Europa, la prevalenza dello scompenso cardiaco nella popolazione generale è pari all'1-2% con un rapido aumento nelle classi di età più avanzata^{1,2} e con una mortalità e morbidità elevate³⁻⁶. In Italia, si calcola che l'incidenza dello scompenso cardiaco sia di 87 000 nuovi casi all'anno, con una prevalenza di 600 000 pazienti⁷ e

una mortalità annuale > 15%⁸. Dai dati del Ministero della Salute relativi all'anno 2002, la Categoria Diagnostica Maggiore 5 (malattie e disturbi dell'apparato cardiocircolatorio) è la più frequente come numero di dimissioni (14.1% del totale). Il DRG 127 (insufficienza cardiaca e shock) è il più frequente di tale Categoria Diagnostica Maggiore e rappresenta il 14.9% del totale dei ricoveri della Categoria Diagnostica Maggiore 5⁹.

Negli ultimi anni, lo scompenso cardiaco è divenuto uno dei problemi più rilevanti che la sanità deve affrontare, soprattutto a

causa di tre fattori: l'aumento dell'età media della popolazione, la riduzione della mortalità per cardiopatia ischemica che ne è la causa più frequente, e l'aumento dell'aspettativa di vita, dovuta ad un trattamento più efficace. Pertanto, i pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato e refrattario alla terapia medica, che più di ogni altro richiede ricoveri frequenti e l'impiego di risorse particolarmente costose, sono destinati ad aumentare progressivamente.

Nell'ambito dei trattamenti innovativi per lo scompenso cardiaco, la stimolazione biventricolare, o resincronizzazione cardiaca (CRT), è considerata una terapia efficace e sicura nei pazienti con insufficienza cardiaca moderata/severa e dissincronia ventricolare¹⁰. Numerosi studi¹¹⁻¹⁴ hanno dimostrato l'efficacia della CRT nel migliorare la funzione cardiaca, i sintomi, la tolleranza allo sforzo. Alcuni studi e metanalisi^{11,15-17} hanno suggerito un effetto favorevole sulla sopravvivenza; i risultati dello studio CARE-HF¹⁸, recentemente pubblicati, indicano in modo inequivocabile una riduzione della mortalità nei pazienti sottoposti alla CRT rispetto al gruppo di controllo (rischio relativo [RR] 0.64; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.48-0.85; $p < 0.002$).

Il problema del rapporto costi-benefici della CRT è di particolare interesse, in considerazione del costo dei dispositivi e del numero di pazienti in cui la terapia potrebbe essere indicata. Per tali motivi, in futuro, la limitazione maggiore ad un utilizzo estensivo della CRT potrebbe derivare probabilmente più da considerazioni di natura economica che medica. Questo lavoro presenta le evidenze disponibili sui costi della CRT ed illustra un modello per calcolare il rapporto costi-utilità della CRT paragonata alla terapia medica ottimizzata. Il modello consente di utilizzare per l'analisi sia i dati derivanti dagli studi clinici pubblicati che i dati relativi alla "popolazione reale" di pazienti trattati con la CRT in un determinato ospedale o in una determinata regione.

Il consumo di risorse ospedaliere e la qualità della vita nei trial randomizzati

Sei studi clinici randomizzati hanno valutato l'impatto della CRT sui ricoveri per scompenso cardiaco nel breve periodo (da 3 a 6 mesi). Nello studio MIRACLE¹¹ l'RR di ospedalizzazione per scompenso nei pazienti sottoposti alla CRT è pari a 0.52 (IC 95% 0.3-0.9). In altri quattro studi si è rilevata una tendenza non significativa alla riduzione dei ricoveri ospedalieri in pazienti trattati con CRT (MUSTIC-AF: RR 0.36, IC 95% 0.04-3.67; MUSTIC-SR: RR 0.33, IC 95% 0.1-1.11; MIRACLE-ICD: RR 0.84, IC 95% 0.59-1.19)¹⁹⁻²¹. Infine, lo studio CONTAK-CD, l'unico che includeva anche pazienti in classe funzionale NYHA II, ha registrato una tendenza a sfavore della CRT (RR 1.39, IC 95% 0.91-2.11)²².

Questi studi sono inclusi in una metanalisi¹⁷ che ha analizzato sei trial per un totale di 1642 pazienti. Inclu-

dendo tutti i pazienti arruolati nei sei trial, l'RR complessivo è pari a 0.68 (IC 95% 0.41-1.12) ed è eterogeneo tra gli studi ($I^2 = 65\%$, $p = 0.01$). Limitando l'analisi ai soli pazienti in classe funzionale NYHA III e IV, la riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco risulta statisticamente significativa (RR 0.65, IC 95% 0.48-0.88) ed omogenea ($I^2 = 16\%$, $p > 0.2$).

La stessa metanalisi ha valutato i dati degli studi che hanno riportato le variazioni di classe NYHA (quattro studi) e della qualità della vita (sette studi). Il 58% dei pazienti trattati con la CRT ha presentato un miglioramento di almeno una classe NYHA, contro il 37% nel gruppo di controllo (RR 1.6, IC 95% 1.3-1.9). Complessivamente nei sette studi che hanno valutato la qualità della vita con il Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire si è ottenuto un miglioramento di 7.6 punti nel gruppo trattato (IC 95% 3.8-11.5), pur essendo il risultato significativamente eterogeneo ($I^2 = 80\%$, $p < 0.001$). In sintesi, la metanalisi è a favore di un minor consumo di risorse ospedaliere per lo scompenso cardiaco e di un miglioramento della qualità della vita nei pazienti trattati. Questi risultati sono stati recentemente confermati dallo studio CARE-HF¹⁸ che ha mostrato una riduzione significativa dei ricoveri per eventi cardiovascolari (il 46% nel gruppo trattato con terapia medica ottimizzata rispetto al 31% nel gruppo sottoposto a CRT) e un miglioramento della qualità della vita misurata con la scala del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire e con Eurogol EQ-5D.

Gli studi economici osservazionali

Attualmente, solo quattro studi osservazionali europei^{13,23-25} hanno valutato l'impatto economico della CRT. Lo studio BRESCIA²³ ha arruolato 30 pazienti consecutivi in classe NYHA III e IV, impiantati con uno stimolatore biventricolare. Dopo 1 anno di follow-up, si è ottenuto un miglioramento medio di 0.9 punti della classe NYHA e del 17% della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Rispetto all'anno precedente, l'impianto dello stimolatore biventricolare ha determinato una riduzione dei ricoveri in cardiologia (1.83 per paziente vs 0.30) e in unità coronarica (0.97 vs 0.13) e una diminuzione dei ricoveri per qualsiasi causa (da 3.50 a 0.47). Inoltre, le giornate di degenza per paziente sono passate da 42.03 nell'anno precedente l'impianto a 2.83 dopo la CRT. Pertanto, il costo per paziente/anno è stato di 12 784 € nel periodo di controllo e di 9663 € nell'anno successivo all'impianto se si include il costo dell'impianto dello stimolatore e 1952 € se lo si esclude. In entrambi i casi la CRT risulterebbe "cost-saving", sarebbe cioè in grado di ridurre il consumo complessivo di risorse del Servizio Sanitario Nazionale.

Risultati per molti aspetti simili sono stati ottenuti nello studio del Karolinska Hospital di Stoccolma¹³.

L'impatto economico della CRT è stato valutato in 16 pazienti in classe NYHA III e IV; per l'analisi del consumo di risorse ospedaliere e dei costi, sono stati confrontati i 12 mesi precedenti l'impianto dello stimolatore biventricolare con i 12 mesi successivi. Due pazienti sono deceduti durante il periodo di follow-up. Tredici pazienti hanno ottenuto un miglioramento di almeno una classe NYHA e 14 un miglioramento di 24 punti della qualità della vita a 6 mesi misurata dal Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Durante il follow-up, il numero dei ricoveri per qualsiasi causa è passato da 42 per un totale di 253 giornate di degenza (2.6 ricoveri per paziente, degenza media 6 giorni) a 8 per un totale di 45 giornate di degenza (0.5 ricoveri per paziente, degenza media 5.6 giorni). Limitando l'analisi ai ricoveri per scompenso cardiaco, il numero si è ridotto da 31 per 183 giorni di degenza (1.9 ricoveri per paziente, degenza media 5.9 giorni) nell'anno precedente all'impianto a 7 per 39 giorni di degenza (0.44 ricoveri per paziente; degenza media 5.6 giorni). Nonostante il numero limitato di pazienti, le differenze nel consumo di risorse ospedaliere tra pre e post-CRT sono risultate statisticamente significative ($p < 0.01$). La valorizzazione del consumo di risorse in base ai costi unitari della struttura presso cui è stato condotto lo studio ha consentito di quantificare il costo dell'impianto dello stimolatore biventricolare in 7551 € per paziente, delle complicanze in 461 € per paziente impiantato e dei ricoveri ospedalieri prima e dopo l'impianto (rispettivamente 9301 e 1654 € per paziente). In base a questi dati si può calcolare che la differenza di costo tra pazienti trattati e non trattati è pari a 366 € per un periodo di 9.7 mesi. Questo studio mostra che la CRT comporta un aumento dei costi relativamente modesto e, molto probabilmente, potrebbe risultare un trattamento costo-efficace a lungo termine.

Un terzo studio osservazionale condotto in Irlanda del Nord presenta risultati ancora più favorevoli alla CRT²⁴. Sono stati confrontati, in 27 pazienti, il numero di ospedalizzazioni, la classe NYHA e la tolleranza all'esercizio fisico nell'anno successivo all'impianto rispetto all'anno precedente. Dopo 12 mesi dall'impianto, si è avuto un miglioramento della classe NYHA da 3.3 a 2.1 ($p < 0.05$) e un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico. Il numero dei giorni di ricovero per qualsiasi causa si è ridotto da 472 nell'anno precedente a 170 nell'anno successivo ($p < 0.001$). In questo studio, il risparmio di risorse ospedaliere, quantificato in 201 684 € per i 27 pazienti, rende la CRT "cost-saving", in grado cioè di ridurre i costi complessivi sanitari anche tenuto conto dei costi di impianto e di follow-up (un risparmio di 1727 € per paziente).

Infine, uno studio recente ha documentato in 98 pazienti un miglioramento della classe NYHA (da 3.1 a 2) ad 1 anno dall'impianto e una riduzione del numero medio di ricoveri per paziente da 1.97 a 0.33 e del numero di giornate di degenza da 25.4 a 2.8 rispetto all'anno precedente²⁵.

L'analisi costi-utilità

Il modello. Sia gli studi clinici randomizzati che gli studi osservazionali non sono in grado di fornire evidenze sufficientemente precise e solide sulla razionalità economica complessiva della CRT. Lo strumento adeguato per questo tipo di valutazione è l'analisi costi-utilità.

Per condurre questo tipo di analisi è stato costruito un modello specifico per il contesto europeo²⁶. Si tratta di un software che simula i principali eventi relativi a due coorti di pazienti (con e senza stimolatore biventricolare) e che calcola i dati di sintesi necessari per la valutazione economica: costi totali, sopravvivenza e "quality adjusted life year" (QALY) accumulati per entrambi le coorti. L'algoritmo del modello si basa su una struttura lineare ad albero decisionale, suddivisa in due principali sezioni: una descrittiva della procedura di impianto di resincronizzatore e dei potenziali esiti clinici verificabili sino a 30 giorni dall'intervento (e di conseguenza applicata esclusivamente alla coorte di pazienti sottoposti a procedura di impianto); l'altra, applicata ad entrambe le coorti, descrittiva degli eventi verificabili nel follow-up (trattamento della patologia senza ospedalizzazione, trattamento con ospedalizzazione, morte) e ripetuta ciclicamente ad intervalli prefissati²⁶. Fino ad ora, il modello è stato testato con dati tedeschi di costo e facendo principalmente riferimento ai dati di efficacia dello studio MIRACLE¹¹.

Per adattarlo alla situazione italiana, il modello è stato modificato ed integrato, attraverso la costituzione di un Gruppo di Studio congiunto Federazione Italiana di Cardiologia-Assobiomedica, che ha discusso e validato i principali parametri (clinici ed economici), giungendo alla definizione di un set di dati di riferimento (dataset) focalizzato sulla realtà italiana, che è stato utilizzato per produrre i risultati qui riportati.

Il modello simula due coorti di pazienti: una trattata con terapia medica ottimizzata ed impiantata con uno stimolatore biventricolare, l'altra trattata soltanto con terapia medica ottimizzata. Per la coorte trattata con la CRT è stato calcolato che lo 0.3% muoia a causa dell'impianto e che nel 7.2% l'impianto non venga portato a termine con successo (Tab. I)^{11,26-29}. Per questa coorte è stato anche considerato che, a 6 mesi, l'1.3 e il 5.2% necessiti di un ricovero rispettivamente per un'infezione e per la revisione dell'impianto¹¹. Per entrambe le coorti il modello assume che l'età media dei pazienti al momento dell'impianto sia di 64 anni e che la sopravvivenza e il numero dei ricoveri rifletta i risultati della revisione sistematica di nove trial¹⁷. In particolare, la probabilità di almeno un ricovero ospedaliero nei primi 6 mesi è pari al 13.6% nel gruppo trattato con la CRT e pari al 18.7% in quello di controllo; la sopravvivenza a 6 mesi è del 91.2% tra i pazienti trattati e dell'87.6% in quelli di controllo. I valori delle probabilità di miglioramento della classe NYHA sono invece stimati dai dati dello studio MIRACLE^{11,26,28}. In media, i pazienti sottoposti a resincronizzazione migliorano di

Tabella I. Principali parametri utilizzati nello studio CRT-Eucomed²⁶.

Eventi	0-6 mesi		0-12 mesi		0-24 mesi		0-36 mesi		Fonte		
	CRT + OPT	OPT	CRT + OPT	OPT	CRT + OPT	OPT	CRT + OPT	OPT			
Mortalità per impianto CRT	0.3%	–	0.3%	–	0.3%	–	0.3%	–	Abraham et al. ¹¹		
Revisione CRT	5.2%	–	5.2%	–	5.2%	–	5.2%	–	Abraham et al. ¹¹		
Intervento per infezione causata dalla CRT	1.3%	–	1.3%	–	1.3%	–	1.3%	–	Abraham et al. ¹¹		
Pazienti con almeno un ricovero	13.6%	18.7%	27.2%	37.3%	47.7%	65.4%	63.1%	86.6%	Nichol et al. ²⁷ adattata		
Morte per qualsiasi causa	9.8%	12.4%	19.5%	24.7%	28.2%	43.3%	45.9%	57.3%	Nichol et al. ²⁷ adattata		
Qualità di vita	A 0 mesi		A 6 mesi		A 12 mesi		A 24 mesi		A 36 mesi		
	OPT + CRT	OPT	OPT + CRT	OPT	OPT + CRT	OPT	OPT + CRT	OPT	OPT + CRT	OPT	
Classe NYHA (punteggio medio)	3.1	3.1	2.1	3.1	2.1	3.1	2.1	3.1	2.1	3.1	Abraham et al. ¹¹ e Ricci et al. ²⁸ adattata
		Classe NYHA I		Classe NYHA II		Classe NYHA III		Classe NYHA IV			
Valori delle utilità	0.97		0.80		0.65		0.30		Lewis et al. ²⁹		
Costi unitari (anno 2003)							Fonte				
Ricovero per impianto CRT			10 580,14 €				DRG 115 (tariffario DRG Italia 1997)				
Ricovero per infezione da CRT			DRG 117 pari a 4872,25 € DRG 118 pari a 6455,71 €				DRG 117 e 118 (tariffario DRG Italia 1997)				
Costi aggiuntivi per fallimento impianto			2300 €				Valutazione di esperti				
Ricovero per scompenso			3091,51 €				DRG 127 (tariffario DRG Italia 1997)				
Ricovero per revisione CRT			4872,25 €				DRG 117 (tariffario DRG Italia 1997)				

CRT = terapia di resincronizzazione cardiaca; OPT = terapia medica ottimizzata.

una classe NYHA rispetto ai pazienti trattati soltanto con terapia medica.

In letteratura sono disponibili dati sulle ospedalizzazioni e sulla mortalità dei pazienti trattati con la CRT e dei controlli relativi ai 6 mesi successivi all'impianto. Una tale prospettiva temporale non permette di effettuare una valutazione economica appropriata. Si è pertanto deciso di estrapolare i dati a 1, 2 e 3 anni assumendo che il rischio di morte e di ospedalizzazione rimangano costanti. Si tratta di un'assunzione forte che è stata utilizzata in un'analisi costi-utilità effettuata per gli Stati Uniti²⁷ e che richiederà una conferma quando saranno disponibili nuove evidenze.

I valori delle utilità, necessari per stimare il rapporto costi-utilità, fanno riferimento ad uno studio realizzato negli Stati Uniti su una coorte di 99 pazienti con scompenso cardiaco. Tale studio permette di associare un valore di utilità a ciascuna delle quattro classi NYHA²⁹.

L'applicazione al contesto italiano del modello CRT-Eucomed assume che non ci siano differenze tra le due coorti per quanto riguarda il trapianto cardiaco e la terapia medica somministrata. La prima ipotesi, net-

tamente a sfavore della coorte sottoposta a resincronizzazione, a causa degli alti costi dell'intervento di trapianto, è giustificata dalla mancanza di evidenze che provino che la resincronizzazione, a parità di altre condizioni, riduca l'accesso al trapianto.

L'ipotesi che la CRT non determini un aumento consistente dei farmaci o del loro dosaggio è stata necessaria per non complicare eccessivamente il modello; anch'essa è a sfavore della resincronizzazione, nell'ipotesi che le terapie associate alla CRT siano costo-efficaci.

In questa analisi relativa all'Italia, sono state utilizzate le tariffe nazionali per il finanziamento degli ospedali come proxy dei costi unitari dei ricoveri ospedalieri (Tab. I). I costi delle principali complicanze attribuibili all'impianto dello stimolatore biventricolare sono stati valutati in funzione del numero aggiuntivo di giornate di degenza moltiplicato per un valore per giornata (tale valore è calcolato in 310 €). Il modello assume il punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale, fa riferimento ai costi sostenuti nel 2004 e sconta costi e QALY al 3%.

Al fine di valutare la robustezza dei risultati rispetto ai principali parametri utilizzati nel modello, i rapporti

costi-utilità sono stati calcolati facendo variare la mortalità nelle due coorti ($\pm 20\%$), la probabilità di ricovero ($\pm 20\%$), le utilità associate alle diverse classi NYHA, il tasso di sconto di costi ed utilità, la mortalità dovuta all'impianto ($\pm 30\%$), la probabilità di ricovero per infezione ($\pm 30\%$) e quella di revisione dell'impianto ($\pm 30\%$).

Risultati. Il costo incrementale della CRT per QALY guadagnato dipende dall'intervallo temporale per il quale è calcolato (Tab. II). Se si limita l'analisi soltanto al primo anno, la CRT comporta un guadagno di 0.160 QALY con costi aggiuntivi pari a 10 116 €; se, invece, l'analisi viene effettuata a 3 anni il guadagno di QALY è pari a 0.486 per un costo aggiuntivo della CRT pari a 10 556 €. I rispettivi costi incrementali sono pertanto 63 225 e 21 720 € per QALY guadagnato. Il costo per QALY guadagnato è strettamente (e quasi proporzionalmente) dipendente dalla durata degli effetti nel tempo. Al perdurare nel tempo degli effetti della CRT, la terapia diventa più favorevole anche da un punto di vista economico.

L'analisi di sensibilità (Tab. III) mostra come i risultati siano stabili anche per variazioni del tasso di sconto e degli eventi collegati all'impianto dello stimolatore biventricolare. Il tasso di sconto è sostanzialmente ininfluente perché gli effetti dell'attualizzazione sono modesti in analisi di breve periodo (3 anni). Anche variazioni della mortalità per l'impianto e della probabilità di ricovero per infezioni hanno un impatto molto limitato, perché le probabilità di questi eventi sono comunque modeste rispetto al rischio di morte per scompenso cardiaco.

La scarsa sensibilità dei risultati anche alle variazioni delle probabilità di ricovero è attribuibile al fatto che i dati dei trial randomizzati mostrano differenze modeste dei tassi di ospedalizzazione tra i pazienti trattati e non trattati. Eventuali variazioni nei tassi di ospedalizzazione di entità del 20% in più o in meno non incidono in modo significativo sul rapporto costi-utilità. I risultati sono invece molto sensibili ai due parametri di esito che determinano il QALY. Una riduzione della

mortalità nei pazienti trattati del 20% (dal 19.5 al 15.6% nel primo anno), farebbe scendere di circa 7000 € il costo per QALY guadagnato nell'analisi limitata al primo anno dall'impianto. Anche il livello di utilità associato alla classe NYHA ha un impatto rilevante sui risultati. In generale, più i livelli di utilità sono vicini nelle tre classi NYHA, più il guadagno di qualità della vita attribuito alla CRT diminuisce e quindi il rapporto costi-utilità peggiora (Tab. IV).

Conclusioni

La CRT è ormai considerata una tecnica sicura ed efficace per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco moderato o severo e dissincronia ventricolare³⁰. Tuttavia, per questa come per altre tecnologie a costo elevato, l'effettivo impiego nel nostro Sistema Sanitario dipenderà anche da considerazioni economiche e quindi, dal rapporto tra costi ed efficacia del suo impiego in condizioni assistenziali di routine.

Al momento, sette studi clinici randomizzati hanno valutato l'effetto della CRT sul consumo di risorse^{17,18}. In una metanalisi che include sei di questi studi, il rischio relativo di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nel gruppo trattato con la CRT è pari a 0.65 (IC 95% 0.48-0.88) se l'analisi viene limitata ai soli pazienti in classe NYHA III e IV. Con un follow-up medio di 29.4 mesi, lo studio CARE-HF mostra che ogni nove stimolatori biventricolari impiantati si evita una morte e si risparmiano tre ospedalizzazioni. In altri quattro studi^{13,23-25} in cui sono stati confrontati gli stessi pazienti l'anno prima e l'anno dopo l'impianto, il trattamento è associato ad una riduzione significativa del tasso di ospedalizzazione e della durata della degenza. Il numero e la durata dei ricoveri ospedalieri, oltre ad avere un significato clinico, è determinante per una corretta valutazione economica che non deve limitarsi a considerare solo i costi della tecnologia e del suo impianto, ma includere anche gli effetti sul consumo di risorse nel medio e lungo periodo.

Tabella II. Risultati dell'analisi costi-utilità secondo il modello CRT-Eucomed: risultati scenario di base.

	0-12 mesi	0-24 mesi	0-36 mesi
Costo totale per paziente OPT (€)	1687	2583	3110
Costi totale per paziente CRT + OPT (€)	11 803	13 021	13 666
Anni di vita guadagnati per paziente			
OPT	0.815	1410	1813
CRT + OPT	0.848	1555	2055
QALY totali per paziente			
OPT	0.501	0.867	1115
CRT + OPT	0.661	1211	1601
Δ costi	10 116	10 438	10 556
Δ QALY	0.160	0.344	0.486
Costo per anno di vita guadagnato (€)	306 545	71 986	43 628
Costo per QALY guadagnato (€)	63 225	30 343	21 720

CRT = terapia di resincronizzazione cardiaca; OPT = terapia medica ottimizzata; QALY = quality adjusted life year.

Tabella III. Analisi costi-utilità secondo il modello CRT-Eucomed: analisi di sensibilità del costo per quality adjusted life year (QALY) guadagnato (costi in €).

Ipotesi	Costo per QALY guadagnato		
	12 mesi	24 mesi	36 mesi
<i>Scenario di base</i>	63 225,00	30 343,02	21 720,16
Mortalità per qualsiasi causa			
In OPT +20%	63 381,25	32 070,77	23 859,41
In CRT + OPT +20%	72 417,27	40 011,81	30 623,88
In OPT -20%	63 087,50	28 790,63	19 736,94
In CRT + OPT -20%	56 171,27	27 808,51	18 620,93
Pazienti con almeno un ricovero			
In OPT +20%	63 000,00	30 287,79	21 777,78
In CRT + OPT +20%	62 125,00	30 904,07	22 119,34
In OPT -20%	63 456,25	30 380,81	21 751,03
In CRT + OPT -20%	62 456,25	29 776,16	21 318,93
Tasso di sconto costi			
3%, tasso di sconto benefici 0%	63 225,00	29 822,86	21 112,00
5%, tasso di sconto benefici 5%	63 225,00	30 592,38	22 073,22
6%, tasso di sconto benefici 1.5%	63 225,00	30 057,64	21 373,86
Mortalità per impianto CRT			
+30% (0.4%)			
-30% (0.2%)			
Probabilità di ricovero per infezione CRT	63 553,46	30 387,75	21 776,85
+30% (1.7%)	63 300,00	30 292,75	21 698,16
-30% (0.9%)	63 293,75	30 375,00	21 740,74
Probabilità di revisione impianto	63 162,50	30 313,95	21 697,53
+30% (6.7%)	63 391,25	30 415,70	21 771,60
-30% (3.6%)	63 062,50	30 267,44	21 664,60

CRT = terapia di resincronizzazione cardiaca; OPT = terapia medica ottimizzata.

Tabella IV. Analisi costi-utilità secondo il modello CRT-Eucomed: analisi di sensibilità del costo per quality adjusted life year (QALY) guadagnato, al variare delle singole utilità associate alle diverse classi NYHA (costi in €).

Ipotesi	Costo per QALY guadagnato		
	12 mesi	24 mesi	36 mesi
Utilità della classe NYHA I			
Pari a 1 (max)	61 309,00	29 486,00	21 197,00
Pari a 0.97 (scenario base)	63 225,00	30 343,02	21 720,16
Pari a 0.80 (min)	77 221,00	35 869,00	25 375,00
Utilità della classe NYHA II			
Pari a 0.97 (max)	42 326,00	21 302,00	15 569,00
Pari a 0.80 (scenario base)	63 225,00	30 343,02	21 720,16
Pari a 0.65 (min)	112 400,00	48 324,00	33 300,00
Utilità della classe NYHA III			
Pari a 0.80 (max)	134 880,00	52 190,00	34 724,00
Pari a 0.65 (scenario base)	63 225,00	30 343,02	21 720,16
Pari a 0.30 (min)	28 336,00	15 373,00	11 562,00
Utilità della classe NYHA IV			
Pari a 0.65 (max)	69 288,00	32 517,00	22 998,00
Pari a 0.30 (scenario di base)	63 225,00	30 343,02	21 720,16
Pari a 0 (min)	58 184,00	28 755,00	20 698,00

Le valutazioni economiche dipendono da quelle cliniche ma, al tempo stesso, richiedono informazioni aggiuntive. Tra queste, di fondamentale importanza sono la quantificazione dell'entità complessiva dei costi/risparmi secondo un profilo temporale sufficientemente lungo, le effettive modalità assistenziali nella pratica clinica di routine e l'adeguamento dei dati di costo ai

diversi sistemi sanitari. Essendo disegnati per scopi diversi da quello della valutazione economica, gli studi clinici randomizzati non sono in grado di produrre tutte le informazioni rilevanti per condurre una valutazione economica adeguata.

Per valutare la razionalità economica dell'impiego della CRT nella pratica clinica occorre pertanto arric-

chire i dati degli studi randomizzati con stime dell'insieme dei costi associati al suo impiego e a misure sintetiche di efficacia. Il modello CRT-Eucomed risponde a questa necessità. Sulla base delle migliori evidenze disponibili, e quindi in primo luogo utilizzando i risultati della ricerca clinica, il modello assembla dati provenienti da diverse fonti per stimare il costo per QALY della CRT in alternativa alla sola terapia ottimizzata in pazienti con scompenso cardiaco moderato o severo²⁶. È importante sottolineare che il modello è innanzitutto uno strumento di indagine e che, per essere utilizzato proficuamente, necessita di essere alimentato con dati locali (nazionali o regionali) e deve essere costantemente aggiornato in base alle migliori informazioni disponibili. Proprio per questo è stato disegnato come strumento di lavoro facilmente utilizzabile dai decisori e con la possibilità di modificare il dataset in modo da calibrarlo rispetto a nuove evidenze e alle caratteristiche delle diverse realtà regionali e locali.

Fino ad ora il modello è stato utilizzato con un dataset relativo alla Germania, ottenendo una stima del costo incrementale per QALY guadagnato di 36 000 €²⁶. Nel presente lavoro, oltre a illustrare il modello, è stato proposto un dataset coerente con le caratteristiche epidemiologiche, cliniche ed economiche del contesto italiano. In base a questo dataset è stato stimato che, per ogni paziente trattato, la CRT comporta un costo incrementale per QALY guadagnato che varia da 63 225 €, se si ferma l'analisi ad 1 anno, a 21 720 € se l'analisi si riferisce a 3 anni. Si tratta di una forbice ampia che non permette una risposta definitiva alla domanda se la CRT sia costo-efficace per il Sistema Sanitario Nazionale. Malgrado ciò, questa forbice rappresenta un primo punto di riferimento, utile per comprendere l'ordine di grandezza delle implicazioni economiche dell'impiego di questa tecnologia. Inoltre i risultati mettono in luce i principali fattori che influenzano il rapporto costo-efficacia della CRT: il guadagno in termini di sopravvivenza e l'impatto sul miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Ma più di tutto il rapporto costo-efficacia dipende dalla durata dei benefici della CRT. Dato il rilevante costo della tecnologia, sopportato dal Sistema Sanitario in unica soluzione nel momento dell'impianto, tanto più i benefici sanitari ed economici si protraggono nel tempo, tanto più i costi iniziali vengono ammortizzati e quindi giustificati sul piano economico.

Sono necessari nuovi dati per ottenere stime più precise del rapporto costo-efficacia nel contesto italiano.

Per ora si può ritenere che la CRT, oltre ad essere sicura ed efficace, è anche in grado di ridurre i costi ospedalieri per la gestione dello scompenso negli studi clinici randomizzati. Tuttavia, i risultati degli studi randomizzati od osservazionali potrebbero non essere applicabili al "mondo reale" dei pazienti con scompenso cardiaco popolato da soggetti di età avanzata, fragili e con altre comorbidità. Infatti, i pazienti arruolati negli studi clinici hanno caratteristiche diverse da quelli del "mondo reale", per effetto della selezione derivante dal rap-

porto tra criteri di inclusione ed esclusione: sono più giovani, in prevalenza di sesso maschile, senza comorbidità rilevanti e con una mortalità minore anche nel gruppo placebo³¹. Pertanto, per valutare correttamente l'impatto economico della terapia di CRT, è di fondamentale importanza analizzarne il rapporto costo-efficacia nei pazienti appartenenti al "mondo reale" dello scompenso cardiaco. Il modello è un mezzo rapido ed efficace per analizzare i dati di costo-efficacia relativi alla "popolazione reale" di pazienti trattati con la CRT a livello locale o nazionale. Inoltre, il modello suggerisce di collegare la valutazione di convenienza economica della CRT alla durata degli effetti che essa produce. Se i vantaggi attribuibili alla CRT dovessero esaurirsi nell'arco di 1 anno dall'impianto essa risulterebbe poco costo-efficace; se invece questi effetti dovessero perdurare oltre l'anno, come assunto in uno studio recentemente pubblicato²⁷, il rapporto costo-efficacia si abbasserebbe rendendo la resincronizzazione una strategia terapeutica razionale anche sotto il profilo economico. Per dare una valutazione più precisa sul significato economico della CRT è pertanto necessario raccogliere nuovi dati (soprattutto sugli effetti successivi al primo anno dopo l'impianto) ed integrarli in un'analisi complessiva come quella proposta tramite il modello CRT-Eucomed.

Riassunto

Diversi studi clinici randomizzati mostrano come la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) in pazienti con scompenso moderato-severo aumenti la sopravvivenza, migliori la qualità della vita e riduca il ricorso ai ricoveri ospedalieri. L'elevato costo della tecnologia, sopportato dalle strutture sanitarie in un'unica soluzione al momento dell'impianto del dispositivo, pone inevitabilmente il problema della razionalità economica del suo utilizzo nel Servizio Sanitario Nazionale.

Il lavoro presenta una sintesi delle evidenze disponibili relative all'impatto della CRT sull'utilizzo di risorse ospedaliere e sulla qualità della vita dei pazienti e propone un modello di analisi per calcolare il costo incrementale per "quality adjusted life year" (QALY) guadagnato con l'impianto della CRT in pazienti con scompenso moderato-severo sottoposti a terapia medica ottimizzata. Il modello si basa sui dati di efficacia dei trial disponibili e su altri dati specifici della realtà italiana validati da un gruppo di lavoro Assobiomedica-Federazione Italiana di Cardiologia.

Il modello stima che per ogni paziente impiantato la CRT, rispetto alla sola terapia medica ottimizzata, comporti un costo incrementale per QALY pari a 63 225 € se tutti gli effetti (anni di vita guadagnati, miglioramento della qualità della vita, costi e risparmi indotti) si esauriscono nel primo anno e pari a 21 720 € se l'analisi si riferisce a 3 anni. Il modello mostra come la razionalità economica dell'utilizzo della CRT in questi pazienti dipenda dalla durata del beneficio associabile

al trattamento: tanto più i benefici sanitari si protraggono nel tempo, tanto più infatti i costi iniziali sostenuti per l'acquisizione della tecnologia vengono ammortizzati e quindi giustificati sul piano economico. Per ottenere stime più precise del rapporto costi-utilità della CRT è pertanto opportuno stimare i suoi effetti nella pratica di routine sulla sopravvivenza, sulla qualità della vita dei pazienti e sui costi ospedalieri. Il modello è facilmente adattabile per essere utilizzato con nuovi dati e con evidenze provenienti da contesti specifici.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

Ringraziamenti

Si ringrazia la signora Cecilia Cantù per l'assistenza allo sviluppo del progetto.

Bibliografia

- McKee PA, Castelli PW, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-6.
- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
- McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14: 1158-62.
- Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-41.
- McAlister FA, Teo KK, Taher M, et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 87-94.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; 83: 505-10.
- Ministero della Salute. Clinical evidence: una sintesi delle migliori prove di efficacia. Milano: Zedig Editore, 2001.
- Schweiger C, Maggioni AP. Scompenso cardiaco ancora in attesa di strategie. *Sole 24 Ore Sanità*, 20-26 novembre 2001.
- Ministero della Salute. Rapporto schede di dimissione ospedaliera (SDO) 2002. www.ministerosalute.it
- Hare JM. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1902-5.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al, for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 29: 2026-33.
- Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Rydén L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 399-406.
- Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-8.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730-40.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
- McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141: 381-90.
- Cleland GF, Daubert JC, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
- Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-7.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al, for the Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE-ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
- Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-9.
- Curnis A, Caprari F, Mascioli G, et al. Valutazione economica della resincronizzazione cardiaca nei pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato-avanzato. Risultati dello studio BRESCIA. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2003; 5: 11-22.
- Dixon LJ, Murtagh JG, Richardson SG, Chew EW. Reduction in hospitalization rates following cardiac resynchronization therapy in cardiac failure: experience from a single centre. *Europace* 2004; 6: 586-9.
- Bocchiardo M, Martelli E, Achilli A, et al. Valutazione economica della terapia di resincronizzazione cardiaca: un'analisi su 98 pazienti in Italia. (abstr) *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 5): 57S.
- Banz K. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure. A model to assess the economic value of this new medical technology. *Value Health* 2005; 8: 128-39.
- Nichol G, Kaul P, Hustzi E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141: 343-51.
- Ricci R, Ansalone G, Toscano S, et al. Cardiac resynchronization: materials, technique and results. The InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl J): J6-J15.
- Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1016-24.
- Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art. Cost versus benefit. *Circulation* 2004; 109: 300-7.
- Tavazzi L. Ventricular pacing: a promising new therapeutic strategy in heart failure. For whom? *Eur Heart J* 2000; 21: 1246-50.