

Analisi di costo-efficacia di broncodilatatori a lunga durata d'azione nel trattamento di pazienti con BPCO da moderata a molto severa: olodaterolo vs formoterolo

Roberto Ravasio

Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

Cost-effectiveness analysis of long-acting bronchodilators for the treatment of COPD (moderate to very severe)

Background: To evaluate the cost-effectiveness of olodaterol once daily versus formoterol twice daily in patients with GOLD II-IV chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy.

Methods: A Markov decision model with 3-month cycles and a lifetime horizon was adopted. There are a total of 10 health-states in the model, including death. The other nine states correspond to combinations of one of three COPD severity stages (moderate, severe, and very severe COPD) and one of three levels of exacerbation severity (no exacerbation, non-severe exacerbation, and severe exacerbation). Severity was based on post-bronchodilator FEV₁ and transitions were based on outcomes of two clinical trials, named 1222.13 and 1222.14, respectively. Utilities were derived from EQ-5D scores evaluated in 1222.13 and 1222.14 clinical trials. Italian costs were obtained from literature and local sources. Uncertainty was assessed using deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

Results: The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of olodaterol was €5,657.83/QALY and €5,802.37/LY versus formoterol. Probability of olodaterol being cost-effective at €40,000 per QALY/LY gained was 70%. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses confirmed base case results.

Conclusions: At a willingness to pay threshold of €40,000 per QALY/LY gained, olodaterol is cost-effective versus formoterol in the treatment of patients with GOLD II-IV COPD in Italy.

Keywords: COPD, Cost-effectiveness analysis, Olodaterol

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria caratterizzata da una cronica riduzione della funzionalità polmonare non completamente reversibile e solitamente progressiva, accompagnata da sintomi respiratori, dispnea, tosse ed espettorato (1-3). Tutto ciò determina nel paziente una riduzione della qualità della vita e un aumento del tasso di mortalità (3). Una delle principali cause della BPCO è rappresentata dal fumo (4).

In accordo con quanto indicato dalle linee guida GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), la gravità della BPCO è classificata in quattro stadi correlati alla funzionalità respiratoria (%FEV₁): lieve (I), moderata (II), severa (III) e molto severa (IV) (2). La presenza di esacerba-

zioni e comorbilità contribuisce ad aumentarne il livello di gravità (2).

La prevalenza della BPCO in Italia è del 6,2%, dato in continuo aumento a causa soprattutto del progressivo invecchiamento della popolazione (5). Considerando, infatti, le classi di età superiori ai sessant'anni, il tasso di prevalenza supera il 10% (5). La BPCO, da sola, determina circa il 50% dei decessi per malattie dell'apparato respiratorio (5). Considerando come *proxy* il DRG88 (malattia polmonare cronico ostruttiva) per determinare il carico assistenziale per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) della malattia in Italia, la BPCO nel 2013 era al ventitreesimo posto per numero di dimissioni per ricoveri in acuto in regime ordinario (46.271 dimissioni) con una degenza media pari a 8,5 giornate (6).

Data la natura progressiva della malattia, l'obiettivo clinico dei trattamenti è ridurre i sintomi e le esacerbazioni, migliorando conseguentemente sia lo stato di salute sia la qualità della vita dei pazienti. I broncodilatatori a lunga durata d'azione, come i beta₂ agonisti "long-acting" (*Long-Acting Beta-adrenoceptor Agonist*, LABA) o gli antagonisti muscarinici "long-acting" (*Long Acting Muscarinic Antagonist*, LAMA), costituiscono il fondamento della terapia farmacologica per la gestione della BPCO e della sintomatologia a essa associata (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* 2013) (7). I primi broncodilatatori "long-acting" disponibili per il

Accepted: July 23, 2015

Published online: September 29, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio
Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca d'Aosta 12
20124 Milano, Italy
rravasio@aboutpharma.com

trattamento di mantenimento della BPCO sono stati salmeterolo e formoterolo, caratterizzati da una durata d'azione inferiore alle 24 ore e perciò somministrati due volte al giorno (BID) (5). Successivamente sono stati sviluppati nuovi broncodilatatori, come tiotropio (LAMA) e indacaterolo (LABA), che, in virtù di una maggiore durata d'azione, hanno permesso di utilizzare uno schema posologico costituito da un'unica somministrazione giornaliera (QD), aumentando potenzialmente l'aderenza alla terapia somministrata (8).

Recentemente è stato approvato da EMA (*European Medicines Agency*) olodaterolo, un nuovo LABA, un'amina simpaticomimetica a lunga durata d'azione con attività di tipo agonista beta-adrenergico, selettivo sui recettori β_2 -adrenergici. La prova dell'efficacia e della tollerabilità di olodaterolo è stata fornita attraverso la conduzione di un ampio programma di studi clinici di fase III (9) che ha considerato pazienti rappresentativi della pratica clinica, ponendo una particolare attenzione sulla gravità della malattia, sulla presenza di comorbidità e di terapie concomitanti (10).

Obiettivo

Lo scopo della presente valutazione economica è confrontare gli esiti clinici e i costi di olodaterolo rispetto a formoterolo nel trattamento di mantenimento di pazienti con BPCO da moderata a molto severa (stadi II, III e IV), nel contesto sanitario italiano.

Metodi

Premessa

Con la finalità di confrontare l'efficacia e i costi associati alle due alternative considerate (olodaterolo e formoterolo) è stata condotta un'analisi di costo-efficacia incrementale (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) assumendo come prospettiva di riferimento quella del SSN italiano (11). Come misura di *outcome* sono stati considerati gli anni di vita guadagnati (*Life-Year*, LY) e gli anni di vita guadagnati corretti per la qualità (*Quality-Adjusted Life-Year*, QALY), mentre come tipologia di costi sono stati valutati i costi diretti sanitari, la cui stima è riferita al 2015. Sia i costi che gli *outcomes* sono stati scontati al 3,0% (12).

Struttura del modello

Con l'obiettivo di estrapolare i risultati clinici lungo un orizzonte temporale "lifetime", l'analisi di costo-efficacia è stata condotta utilizzando un modello di Markov. Questa tipologia di modello di simulazione viene utilizzata ogni qual volta si abbia come obiettivo la rappresentazione di una successione di stati di salute (o eventi) che possono ripetersi più volte nel tempo, come può infatti accadere nella gestione della BPCO (13). Un diagramma semplificato del modello markoviano è descritto dalla Figura 1.

Il modello è strutturato in dieci stati di salute, inclusa la morte. Gli altri nove stati corrispondono alla combinazione di uno dei tre livelli di gravità della BPCO considerati (moderata, severa, molto severa) con uno dei tre livelli di gravità delle esacerbazioni (nessuna esacerbazione, esacerbazione non severa,

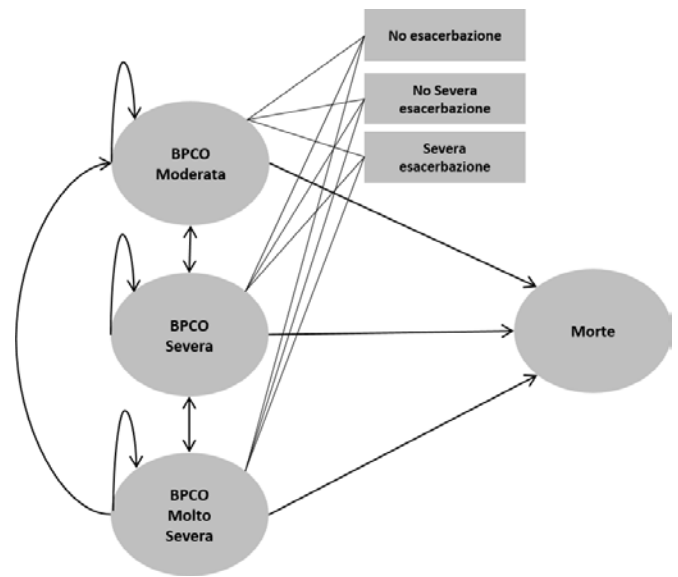


Fig. 1 - Diagramma semplificato del modello di Markov.

esacerbazione severa). I livelli di gravità della BPCO sono definiti in accordo alla classificazione GOLD stadi II-IV (2):

- BPCO moderata (stadio II) $50\% \leq \%FEV_1 < 80\%$,
- BPCO severa (stadio III) $30\% \leq \%FEV_1 < 50\%$,
- BPCO molto severa (stadio IV) $\%FEV_1 < 30\%$.

Un'esacerbazione è stata definita come l'aumento o la presenza di più di un sintomo quali tosse, espettorato, *wheezing*, dispnea e dolore toracico, la cui manifestazione si protragga per almeno tre giorni e richieda un trattamento sistemico con steroidi e/o antibiotici e/o un ricovero ospedaliero. Il livello di gravità di un'esacerbazione (severa o non severa) è stato definito dalla necessità o meno di un ricovero ospedaliero.

Durante ogni ciclo, i pazienti possono rimanere nello stesso stato di salute oppure passare a un differente stato di salute, fino al sopravvenire dello stato di morte.

Il modello utilizza due serie di probabilità di transizione: la prima è utilizzata solo per il primo ciclo (durata 15 giorni), durante il quale i pazienti trattati possono sperimentare un miglioramento della funzionalità polmonare dovuto all'effetto di avere iniziato un nuovo trattamento farmacologico; la seconda è invece utilizzata per tutti gli altri cicli (durata 1 mese) successivi al primo, durante i quali, a causa della naturale progressione della malattia, avviene in media una riduzione della funzionalità polmonare.

Nel modello, infine, sono state fatte le seguenti assunzioni:

- oltre alle esacerbazioni, non sono stati considerati altri eventi avversi,
- conformemente ai dati riportati nei *trials* clinici di riferimento, non è stato considerato il cambio di terapia (*switch*),
- non sono stati considerati né la terapia *add-on* (aggiuntiva) né le interruzioni di terapia,

TABELLA I - Principali caratteristiche degli studi clinici 1222.13 e 1222.14

Parametri	Studio 1222.13*		Studio 1222.14*	
	Olodaterolo 5 µg (n = 227)	Formoterolo 12 µg BID (n = 227)	Olodaterolo 5 µg (n = 232)	Formoterolo 12 µg BID (n = 233)
Maschi, n (%)	177 (78,0)	179 (78,9)	187 (80,6)	192 (82,4)
Età media (DS), anni	63,7 (9,1)	64,8 (8,6)	63,7 (8,8)	65,0 (8,2)
Fumatori, n (%)				
Ex-fumatori	159 (70,0)	144 (63,4)	144 (62,1)	161 (69,1)
Fumatori attuali	68 (30,0)	83 (36,6)	88 (37,9)	72 (30,9)
FEV ₁ medio (DS)	52,3 (14,9)	52,8 (14,6)	52,2 (14,7)	51,0 (15,8)
Classificazione GOLD, n (%)				
I (>80%)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (1,3)
II (50-80%)	125 (55,1)	136 (59,9)	130 (56,0)	111 (47,6)
III (30-50%)	87 (38,3)	75 (33,0)	84 (36,2)	97 (41,6)
IV (<30%)	14 (6,2)	16 (7,0)	17 (7,3)	22 (9,4)

*Sono stati riportati i dati riguardanti i pazienti in trattamento con olodaterolo 5 µg o con formoterolo 12 µg BID in quanto oggetto del presente confronto.

TABELLA II - Probabilità di transizione tra i diversi livelli di gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

	Olodaterolo (5 µg)			Formoterolo (12 µg BID)		
	BPCO			BPCO		
	Moderata (%)	Severa (%)	Molto severa (%)	Moderata (%)	Severa (%)	Molto severa (%)
Primo ciclo						
Da BPCO moderata a	88,80	10,60	0,60	92,00	8,00	0,00
Da BPCO severa a	19,20	73,10	7,70	18,80	79,70	1,60
Da BPCO molto severa a	0,00	38,00	62,00	1,10	30,90	68,10
Cicli successivi						
Da BPCO moderata a	97,58	2,42	0,00	97,20	2,80	0,00
Da BPCO severa a	0,97	96,94	2,10	0,93	96,94	2,12
Da BPCO molto severa a	0,11	2,17	97,73	0,00	1,77	98,23

Fonte: *Trials* clinici 1222.13 e 1222.14.

- la probabilità che si manifesti in un determinato stato di salute un'esacerbazione non è influenzata da eventuali precedenti esacerbazioni (in letteratura non sono presenti dati clinici idonei a essere utilizzati nel presente modello di simulazione),
- la terapia concomitante (o di supporto) ha un impatto solo sui costi di trattamento, ma non sull'efficacia del farmaco somministrato.

Dati clinici

Dell'ampio programma di studi clinici di fase III, nella presente analisi sono stati considerati i risultati di due studi clinici, 1222.13 (NCT00793624) e 1222.14 (NCT00796653), che hanno valutato olodaterolo rispetto a placebo e a formoterolo (9). In particolare i due studi hanno considerato in totale 1838 pazienti (n = 904 per lo studio 1222.13 e n = 934

per lo studio 1222.14) randomizzati a ricevere olodaterolo o formoterolo. Circa l'80% dei pazienti ha completato gli studi. Le caratteristiche demografiche all'arruolamento sono risultate simili tra i vari gruppi di trattamento; la maggior parte dei pazienti erano di sesso maschile (78,1% nello studio 1222.13; 81,2% nello studio 1222.14) con livello di gravità II/III (92,3% nello studio 1222.13; 91,0% nello studio 1222.14) (Tab. I). In tutti e due i *trials* il FEV₁ a 24 settimane di trattamento costituiva l'*endpoint* primario. In entrambi gli studi olodaterolo, come formoterolo, ha migliorato significativamente (p = 0,0001) il FEV₁ a 24 settimane di trattamento rispetto al placebo. Tali risultati sono stati confermati anche a 48 settimane di trattamento. È stata inoltre valutata la qualità della vita associata ai pazienti con BPCO tramite la somministrazione di un questionario specifico, il *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). A 24 settimane il miglioramento di olodaterolo misurato con il SGRQ è risultato significativo (p < 0,005)

TABELLA III - Probabilità che si verifichi un'esacerbazione severa o non severa

	Olodaterolo (5 µg) esacerbazione			Formoterolo (12 µg BID) esacerbazione		
	Severa	Non severa	Nessuna	Severa	Non severa	Nessuna
BPCO moderata (%)	0,40	3,22	96,38	0,71	3,96	96,03
BPCO severa (%)	1,65	6,18	92,16	2,57	6,39	91,04
BPCO molto severa (%)	2,74	5,90	91,36	1,78	7,50	90,73

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva.
Fonte: *Trials* clinici 1222.13 e 1222.14.

rispetto a placebo, mentre la differenza tra formoterolo e placebo non è risultata significativa.

Con riferimento al presente modello di simulazione, la Tabella II riporta le probabilità di transizione suddivise per primo ciclo e successivi e per i diversi livelli di gravità della BPCO derivate dagli studi clinici 1222.13 e 1222.14 (14). La Tabella III, sempre facendo riferimento ai due *trials* clinici, riporta la probabilità che si manifesti un'esacerbazione e che questa possa essere severa o non severa (15).

Il tasso di mortalità è stato ricavato facendo riferimento ai risultati di un precedente studio, nel quale la probabilità di decesso era stata calcolata per tutte le cause di mortalità in pazienti con BPCO da moderata a molto severa (16). Sulla base di questi dati, nel presente modello il tasso di mortalità, stimato su base mensile, è stato posto pari a 0,05% per la BPCO moderata, a 0,21% per la BPCO severa e a 0,82% per la BPCO molto severa. Nel modello è stato assunto che tale tasso di mortalità dipenda unicamente dal livello di gravità della BPCO e non anche dalla presenza di un'esacerbazione. Questo perché si è ipotizzato che la mortalità associata al livello di gravità della BPCO comprenda già l'effetto di un'esacerbazione, poiché il rischio di manifestazione di quest'ultima è più alto nei livelli con gravità maggiore della malattia (III e IV), determinando di fatto un più alto tasso di mortalità.

Popolazione

La popolazione considerata nel presente modello markoviano è costituita da soggetti con BPCO da moderata a molto severa (stadi II-IV) (2), eleggibili al trattamento di mantenimento. I soggetti con BPCO lieve (stadio I GOLD), non essendo eleggibili al trattamento di mantenimento, non stati considerati in questa sede.

La distribuzione per livello di gravità della BPCO dei pazienti che entrano nel modello di simulazione riflette quanto osservato nei due studi clinici di riferimento: il 53,1% dei soggetti è affetto da BPCO moderata, il 38,8% da BPCO severa e l'8,1% da BPCO molto severa (17). Tale distribuzione è risultata simile nei due studi clinici (Tab. I).

Trattamenti d'elezione e concomitanti

Nella presente analisi olodaterolo (5 µg QD) è stato confrontato rispetto a formoterolo (12 µg BID) considerando i risultati dei due studi di fase III sopra citati (9).

TABELLA IV - Distribuzione di utilizzo della terapia concomitante

Gravità BPCO	ICS	Ipratropio	Tiotropio	Xantine	SABA
Moderata (%)	47,08	22,60	22,60	13,96	85,00
Severa (%)	60,03	33,95	28,65	27,22	90,00
Molto severa (%)	63,09	39,60	23,49	29,53	95,00

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; ICS = ; SABA = beta-agonisti a breve durata di azione; ICS = corticosteroidi per via inalatoria.
Fonte: *Trials* clinici 1222.13 e 1222.14.

In aggiunta ai trattamenti d'elezione (olodaterolo o formoterolo), si assume che i pazienti possano essere in trattamento con terapie concomitanti per la BPCO come corticosteroidi per via inalatoria (*Inhaled Corticosteroid*, ICS), ipratropio, tiotropio, xantine e beta-agonisti a breve durata d'azione (*Short-Acting Beta-Agonist*, SABA). La percentuale di pazienti che utilizza una o più di queste terapie concomitanti è influenzata dal livello di gravità della BPCO: maggiore è la gravità maggiore è il ricorso al trattamento concomitante. Come già indicato, è stato ipotizzato che la terapia concomitante abbia un impatto solo economico e non influisca sull'efficacia del trattamento d'elezione somministrato. È stato inoltre assunto, in linea con i due *trials* di riferimento, che la percentuale dei pazienti con trattamento concomitante per la BPCO sia uguale per olodaterolo e per formoterolo. La Tabella IV riporta in dettaglio la distribuzione percentuale dei trattamenti somministrati come terapia concomitante (18).

Orizzonte temporale

Nella conduzione di analisi di costo-efficacia tra due o più trattamenti, le linee guida nazionali (12) e internazionali (19, 20) raccomandano l'adozione di un orizzonte temporale idoneo a considerare le differenze più importanti espresse in termini sia di *outcome* clinico che di costi di trattamento. Data la cronicità della patologia e il fatto che il decesso stesso può costituire un possibile esito del corso naturale della BPCO, sembrerebbe giustificato considerare un orizzonte temporale *lifetime*. Sulla base dell'età media dei soggetti arruolati negli studi, pari a circa 64 anni, e della loro aspettativa di vita, un periodo di 20 anni è stato considerato rappresentativo dell'orizzonte temporale *lifetime*.



TABELLA V - Valori di utilità

Gravità BPCO	Utilità	IC95%
Moderata (II)	0,823	0,755-0,905
Severa (III)	0,773	0,748-0,850
Molto severa (IV)	0,702	0,549-0,800

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva.
Fonte: *Trials* clinici 1222.13 e 1222.14.

Utilità

I valori di utilità associati agli stati di salute previsti nel modello di simulazione dipendono dal livello di gravità della BPCO; l'utilità decresce al peggiorare della malattia. Nella Tabella V sono riportati i valori di utilità utilizzati in questa sede; tali valori sono stati stimati somministrando il questionario Euro-QoL a cinque dimensioni (EQ-5D) ai pazienti arruolati nei due studi clinici (21). Nel modello è stato inoltre ipotizzato che, in presenza di un'esacerbazione (moderata o severa), ci sia una riduzione dell'utilità (disutilità) prevista per lo stato di salute in cui tale evento si manifesta. In linea con la metodologia più frequentemente riportata in letteratura (22), è stato assunto che la presenza di un'esacerbazione riduca del 15%, se moderata, e del 50%, se severa, lo specifico valore di utilità associato allo stato di salute (moderato, severo e molto severo), durante il ciclo in cui tale evento si manifesta. Così facendo gli anni di vita corretti per la qualità (*Quality-Adjusted Life-Year*, QALY) sono stati stimati pesando il tempo trascorso dal paziente in ognuno degli stati di salute (previsti dal modello) per il corrispondente valore di utilità.

Consumi di risorse e costi associati

Premessa

Le risorse e le rispettive valorizzazioni riguardano nello specifico la terapia farmacologica d'elezione, la terapia farmacologica concomitante, la gestione di routine della BPCO e la gestione delle esacerbazioni.

Terapia farmacologica (d'elezione e concomitante)

La Tabella VI mostra i dosaggi giornalieri e i costi medi mensili per ognuno dei farmaci (terapia d'elezione e concomitante) considerati nel presente modello di simulazione. I costi medi mensili sono stati calcolati utilizzando il prezzo al pubblico (aggiornato a maggio 2015) al netto delle riduzioni di legge previste dalle Determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006. Nello specifico, per formoterolo, beclometasone, ipratropio e salbutamolo, è stato considerato il prezzo di riferimento riportato nella lista di trasparenza di AIFA aggiornata al 15 maggio 2015.

Tra i corticosteroidi per inalazione è stato scelto beclometasone quale rappresentante dell'intera classe, in quanto è l'ICS più frequentemente somministrato nel trattamento della BPCO (23), mentre, in assenza di specifici dati, teofillina e salbutamolo sono stati assunti come far-

TABELLA VI - Valorizzazione della terapia farmacologica

Descrizione prestazione	Dose/die*	Costo mensile (€)
Terapia farmacologica d'elezione		
Olodaterolo	5 µg	34,86
Formoterolo	24 µg	17,64
Terapia concomitante		
ICS	300 µg	5,40
Ipratropio	500 µg	10,59
Tiotropio	18 µg	50,80
Xantina	400 mg	4,62
SABA	2,5 puff**	0,94

*I dosaggi di somministrazione riflettono quanto riportato nelle rispettive schede tecniche.

**200 dosi da 100 mg.

SABA = beta-agonisti a breve durata di azione; ICS = corticosteroidi per via inalatoria.

maci rappresentativi della classe delle xantine e dei SABA, rispettivamente.

Gestione di routine della BPCO

I costi della gestione di routine della BPCO suddivisi per livello di gravità (moderata, severa e molto severa) sono stati calcolati facendo riferimento ai risultati di una recente analisi economica condotta in Italia (24). Tale studio ha valutato, nella prospettiva del SSN italiano, il costo medio annuo del trattamento di routine della BPCO quale somma dei consumi sanitari per terapia farmacologica concomitante, ossigenoterapia, esami diagnostici, esami di laboratorio e visite. Con la finalità di evitare un errore di doppio conteggio, da tali consumi sono stati tolti quelli imputati alla terapia farmacologica concomitante, in quanto già considerati in questa sede. Così facendo nel presente modello di simulazione è stato considerato un costo medio annuo di gestione della routine di €1.207,44 per la BPCO moderata, di €1.249,12 per la BPCO severa e di €2.071,60 per la BPCO molto severa.

Gestione delle esacerbazioni

La stima del costo di gestione di un'esacerbazione severa o non severa è stata costruita sulla base dei risultati prodotti da uno studio osservazionale che ha valutato i costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva in Italia (Studio ICE - *Italian Costs for Exacerbations in COPD*) (25). Lo studio ha considerato 570 soggetti con BPCO arruolati in 25 Centri ospedalieri distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale. Dividendo il costo (diretto sanitario) medio annuo di un paziente con esacerbazioni (€2.423,10) per il numero medio di esacerbazioni (1,4) è stato calcolato il costo medio di un'esacerbazione come pari a €1.730,78. Tale costo medio è stato considerato nel presente modello di simulazione quale *proxy* del costo di gestione di un'esacerbazione severa. Il costo medio di un'esacerbazione non severa è stato stimato applicando la stessa metodologia di calcolo, escludendo però questa volta l'importo associato

al ricovero ospedaliero; si è ottenuto così un importo di €400,78.

Analisi di sensibilità

L'incertezza associata alle ipotesi adottate nella costruzione del modello markoviano e alle stime dei valori dei parametri utilizzati per popolarlo è stata valutata conducendo un'analisi deterministica (*Deterministic Sensitivity Analysis*, DSA) e un'analisi probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA) (12). La DSA è stata effettuata sull'orizzonte temporale, sul tasso di sconto applicato a *outcome* e costi, sui valori di utilità associati ai livelli di gravità della BPCO, sul costo di cessione SSN di olodaterolo, sul costo della gestione di routine della BPCO e delle esacerbazioni (severe o non severe). In particolare:

- per stimare l'impatto della terapia di mantenimento nel medio periodo sono stati considerati due differenti orizzonti temporali (10 e 15 anni), inferiori a quello considerato nel caso base (*lifetime* = 20 anni);
- i risultati del caso base sono stati ricalcolati ipotizzando, sia per gli *outcomes* (LY e QALY) che per i costi di trattamento, l'assenza di un tasso di sconto (0%) o la presenza di un tasso di sconto (5%) superiore a quello utilizzato nel caso base;
- i valori di utilità, associati ai livelli di gravità della BPCO, sono stati fatti variare singolarmente e simultaneamente in funzione dei rispettivi intervalli di confidenza;
- è stata replicata l'analisi sostituendo i valori di utilità del caso base con quelli utilizzati in altri due studi di costo-efficacia (Gani et al. (26): moderata = 0,787, severa = 0,750, molto severa = 0,647; Hettle et al. (27): moderata = 0,749, severa = 0,710, molto severa = 0,604);
- il costo di cessione al SSN di olodaterolo è stato fatto variare aumentando o diminuendo del 10% il rispettivo dato di base;
- il costo di gestione delle esacerbazioni, sia severe che non severe, è stato fatto variare aumentando o diminuendo del 25% il rispettivo dato di base;
- il costo di gestione della routine della BPCO è stato fatto variare attribuendo nuovi valori puntuali, aumentando o diminuendo del 25% il rispettivo dato di base.

La PSA ha invece stimato l'incertezza di tutti i parametri considerati nel modello di simulazione, consentendo di determinare la distribuzione, all'interno dei quattro quadranti del *cost-effectiveness plane*, delle coppie dei valori di costo e di *outcome* (sono stati considerati solo i QALY) incrementali. Nella conduzione della PSA per ogni singolo parametro sono stati considerati i rispettivi range, calcolati utilizzando la media e le rispettive deviazioni standard, quando indicate, oppure, in mancanza, utilizzando come range la variazione del $\pm 25\%$ rispetto al valore del caso base. La distribuzione di Dirichlet è stata utilizzata per stimare l'incertezza delle probabilità di transizione da uno stato di salute all'altro, riferite al ciclo iniziale e ai successivi. La distribuzione Gamma è stata invece utilizzata per stimare l'impatto dei costi associati alla terapia farmacologica concomitante, alla gestione di routine della BPCO e alla gestione delle esacerbazioni.

TABELLA VII - Risultati dell'analisi di costo-efficacia

	Olodaterolo	Formoterolo
Terapia farmacologica d'elezione	€4.601,47	€2.270,50
Terapia farmacologica concomitante	€2.817,65	€2.767,63
Gestione di routine della BPCO	€16.059,54	€16.051,71
Gestione esacerbazione	€6.338,56	€7.137,53
Costo medio per paziente	€29.817,22	€28.227,37
LY	11,000	10,726
QALY	8,293	8,012
ICER per LY		€5.802,37
ICER per QALY		€5.657,83

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; ICER = *incremental cost-effectiveness ratio*; LY = *life-year*; QALY = *quality-adjusted life-year*.

Infine la distribuzione Beta è stata applicata per verificare l'incertezza legata alla probabilità di esacerbazione, al tasso di mortalità, ai valori di utilità per livello di gravità della BPCO e alla riduzione di utilità determinata dalla presenza di un'esacerbazione.

Il modello è stato realizzato utilizzando il software Excel® (versione 2013).

Risultati

Analisi caso base

La Tabella VII, distinguendo per voce di costo e tipo di *outcome* (LY e QALY), mostra i risultati dell'analisi di costo-efficacia tra olodaterolo e formoterolo nel trattamento di mantenimento di un paziente con BPCO da moderata a molto severa. Il maggiore costo medio associato al paziente trattato con olodaterolo è determinato principalmente dal costo associato alla terapia farmacologica d'elezione (+€2.330,97), in parte controbilanciato dal minore costo associato alla gestione delle esacerbazioni (-€798,97). A fronte di un costo incrementale di €1.589,85, olodaterolo è caratterizzato da un aumento di efficacia (0,274 LY e 0,281 QALY), determinando così un rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) di €5.802,37 per LY guadagnato e di €5.657,83 per QALY guadagnato. Il costo per QALY calcolato risulta inferiore al valore soglia di €40.000/QALY individuato dalle Linee Guida AIES (12).

Analisi di sensibilità

Analisi deterministica

La DSA conferma la validità dei risultati del caso base (Tab. VIII). In tutti i confronti (orizzonte temporale, tasso di sconto, valori di utilità, costo cessione SSN di olodaterolo, costo dell'esacerbazione e della gestione di routine della BPCO) viene confermata la costo-efficacia di olodaterolo rispetto a formoterolo. Tutti i rapporti di costo-efficacia incrementale per QALY sono ampiamente inferiori al valore

TABELLA VIII - Risultato dell'analisi di sensibilità deterministica (DSA)

DSA	ICER per QALY (€)	ICER per LY (€)
Caso base	5.657,83	5.802,37
Orizzonte temporale		
10 anni	8.882,09	12.902,62
15 anni	6.513,35	7.415,64
Tasso di sconto		
0%	5.266,57	5.244,56
5%	5.962,21	6.260,44
Utilità BPCO moderata		
Limite inferiore IC	6.467,29	n.v.
Limite superiore IC	4.913,13	n.v.
Utilità BPCO severa		
Limite inferiore IC	5.736,42	n.v.
Limite superiore IC	5.422,58	n.v.
Utilità BPCO molto severa		
Limite inferiore IC	4.685,61	n.v.
Limite superiore IC	6.521,42	n.v.
Utilità tutti livelli gravità BPCO		
Limite inferiore IC	5.297,37	n.v.
Limite superiore IC	5.327,77	n.v.
Utilità altri studi CE		
Gani et al (26)	5.683,49	n.v.
Hettle et al (27)	5.886,06	n.v.
Costo esacerbazione (severa o non severa)		
-25% valore base	6.366,80	6.536,31
+25% valore base	4.945,57	5.077,24
Costo gestione routine BPCO		
-25% valore base	5.649,22	5.799,63
+25% valore base	5.663,14	5.813,92
Costo cessione SSN olodaterolo		
-10% valore base	4.019,13	4.126,13
+10% valore base	7.293,24	7.487,42

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; CE = costo-efficacia; ICER = *incremental cost-effectiveness ratio*; n.v. = non valutabile; SSN = Sistema Sanitario Nazionale.

soglia di €40.000 (12). L'orizzonte temporale rappresenta la variabile che più influenza il risultato.

Analisi probabilistica

Alla luce della distribuzione all'interno del *cost-effectiveness plane* dei QALY e dei costi incrementali, olodaterolo ricade nel 73,0% dei casi nel quadrante della costo-efficacia rispetto a formoterolo (Fig. 2). Considerando un valore soglia pari a €40.000 (linee guida AIES), la probabilità che olodaterolo sia costo-efficace rispetto a formoterolo è del 70,5% (Fig. 3).

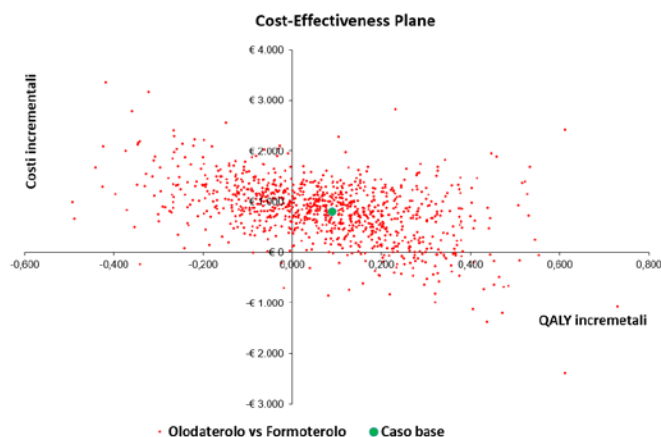


Fig. 2 - Cost-effectiveness plane: olodaterolo vs formoterolo (QALY).

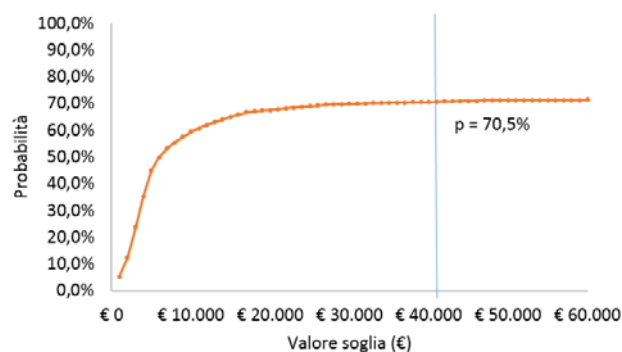


Fig. 3 - Curva di accettabilità della costo-efficacia: olodaterolo vs formoterolo (QALY).

Discussione

La struttura del presente modello di simulazione riflette quella prevalentemente utilizzata in letteratura per la conduzione di analisi di costo-efficacia nel trattamento della BPCO. È stata condotta, a partire dagli anni '90, una ricerca sulle principali banche dati (MEDLINE, EMBASE, EconLit) e sono state individuate 15 pubblicazioni (20, 22, 28-40). In 13 casi era stato adottato un modello di tipo markoviano (20, 22, 28-38), mentre in soli due casi è stato utilizzato un modello decisionale ad albero (*decision-tree model*) (39, 40). I 13 modelli markoviani sono caratterizzati da una struttura simile, che è stata replicata anche dal modello utilizzato in questa sede (20, 22, 28-38). Tutti i modelli considerano un approccio di coorte, con gli stati di salute definiti dai livelli di gravità della BPCO in base alla classificazione GOLD e con una durata dei cicli di 28 giorni. La gravità della BPCO influenza la probabilità di morte e i valori di utilità associati agli stati di salute.

Il presente studio ha stimato il rapporto di costo-efficacia (incrementale) di olodaterolo rispetto a formoterolo nel trattamento di mantenimento di pazienti con BPCO da moderata a molto severa. L'analisi, basata sull'utilizzo di un modello markoviano popolato principalmente con i dati clinici degli studi 1222.13 e 1222.14, ha riportato, nella prospettiva del SSN italiano, un costo medio incrementale per LY guadagnato

di €5.802,37 e per QALY guadagnato di €5.657,83. I maggiori costi associati alla somministrazione di olodaterolo vengono in parte controbilanciati dalla riduzione dei costi per la gestione delle esacerbazioni. È importante sottolineare come un costo incrementale per QALY inferiore a €10.000 sia considerato dalla letteratura internazionale ampiamente costo-efficace (41, 42).

L'analisi di sensibilità condotta sui parametri chiave del modello di simulazione ha confermato la solidità dei risultati del caso base. In particolare la curva di accettabilità della costo-efficacia per QALY, derivata dall'analisi probabilistica (PSA), ha evidenziato una probabilità del 70% circa che olodaterolo sia costo-efficace rispetto a formoterolo, a fronte di una soglia di accettabilità posta pari a €40.000 (12). Questa probabilità trae origine dalle minime differenze degli *outcomes* stimati dal modello.

I risultati generati dal presente modello di simulazione sono caratterizzati da alcune limitazioni, che hanno evidenziato la necessità della conduzione di ulteriori analisi nel trattamento di mantenimento della BPCO. I due studi clinici, che hanno fornito le probabilità di transizione tra gli stati di salute e le probabilità di esacerbazione, sono caratterizzati da un periodo di osservazione di circa un anno (48 settimane). Nonostante ciò, tali probabilità sono state utilizzate per determinare gli *outcomes* e i costi lungo tutto il periodo di osservazione previsto dal modello nel caso base (*lifetime* = 20 anni). Ovviamente l'ipotesi di poter estrapolare questi dati clinici sul lungo periodo costituisce un limite, in quanto i due studi non hanno indagato la progressione della malattia oltre l'anno e, di conseguenza, tale progressione potrebbe essere differente da quella stimata. In riferimento a tale aspetto, l'analisi deterministica (DSA) ha evidenziato come la scelta dell'orizzonte temporale rappresenti la variabile che maggiormente influenza i risultati: la probabilità che olodaterolo sia costo-efficace rispetto a formoterolo (ICER <€40.000) scende al 68,0% e al 61,8% a 15 e a 10 anni, rispettivamente.

Conclusione

La presente valutazione economica, utilizzando un modello markoviano, ha combinato i dati clinici di due *trials* internazionali con i dati di consumo e di costo delle risorse sanitarie riferiti al contesto italiano per stimare il rapporto di costo-efficacia (incrementale) di olodaterolo rispetto a formoterolo nel trattamento di mantenimento della BPCO da moderata a molto severa. Lungo un orizzonte temporale *lifetime*, olodaterolo è risultato essere mediamente un'alternativa costo-efficace nella prospettiva del SSN, grazie a una riduzione dei costi associati alla gestione delle esacerbazioni.

Disclosure

Financial support: This research was made possible by the financial support of Boehringer Ingelheim Italia.

Conflict of interest: The author has no conflict of interest.

Bibliografia

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-55.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accesso 7 marzo 2013.
- Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, et al. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:137-48.
- GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009; www.goldcopd.com. Accesso maggio 2015.
- AAVV. Epidemiologia della BPCO. *Ital J Public Health.* 2010;7 (2 suppl. 3):S3-S5.
- Rapporto SDO 2013 del Ministero della Salute. Banca dati nazionale ricoveri ospedalieri. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2190. Accesso gennaio 2015.
- Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A, et al. The 24-h FEV1 time profile of olodaterol once daily via Respimat® and formoterol twice daily via Aerolizer® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two 6-week crossover studies. *Springerplus.* 2014;3:419.
- van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel β_2 -agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24:666-72.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:697-714.
- European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf. Accesso settembre 2014.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles* 2009; 11(2):83-93.
- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making.* 1993;13:322-38.
- Boehringer Ingelheim. 1222.13 and 1222.14 trials. Severity_Distributions_1222_13_14_ForTP, PDF document received from BI. Tables - 1.3.1.7.2.3 and 1.3.1.7.2.4. Internal BI data.
- Boehringer Ingelheim. 1222.13 and 1222.14 trials. BI COPD - Exacerbations Concomitant Therapy 2012-10-04 STC, Word document received from BI. Tables I and III. Internal BI data.
- Rutten-van Molken MP, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ.* 2007;8(2):123-35.
- Boehringer Ingelheim. Olodaterol clinical overview, document U12-3242-02; table 4.1.2:1 (page 24) - based on trials 1222.13-1222.14. Internal BI data.
- Boehringer Ingelheim. 1222.13 and 1222.14 trials. BI COPD - Concomitant therapies in trials 13 + 14 - 2012-10-31 STC-Word document received from BI. Table I. Internal BI data.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. 2013. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/guidetothemethodsoft-technologyappraisal.jsp>. Accesso febbraio 2014.



20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 3rd Edition. 2006. http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/AboutHTA_Guidelines_for_the_Economic_Evaluation_of_Health_Technologies.pdf. Accesso febbraio 2014.
21. Boehringer Ingelheim. 1222.13 and 1222.14 trials. Amaris - Analysis of EQ-5D, HCRU and exacerbation data in phase III clinical trials of olodaterol in COPD - BI COPD - Utilities by severity at each visit 2012-10-15STC -Word document received from BI. Table 3. Internal BI data.
22. Oostenbrink JB, Rutten-Van Molken MP, Monz BU, et al. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health*. 2005;8:32-46.
23. Data on file. Analisi di mercato. Thales 2013.
24. Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *Eur J Health Econ*. 2012;13(1):71-80.
25. Lucioni C, Donner CF, De Benedetto F, et al. I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello Studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD). *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles* 2005;7(2):119-34.
26. Gani R, Griffin J, Kelly S, et al. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Prim Care Respir J*. 2010;19(1):68-74.
27. Hettle R, Wouters H, Ayres J, et al. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. *Respir Med*. 2012;106:1722-33.
28. Chuck A, Jacobs P, Mayers I, Marciniuk, D. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2008;15:437-43.
29. Dal Negro R, Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:169-76.
30. Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, et al. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. *Respir Med*. 2009;103:12-21.
31. Maniadas N, Tzanakis N, Fragoulakis V, et al. Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1599-607.
32. Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinicoecon Outcome Res*. 2010;2:25-36.
33. Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care*. 2009;15:226-32.
34. Oostenbrink JB, Al MJ, Oppe M, Rutten-Van Molken MP. Expected value of perfect information: An empirical example of reducing decision uncertainty by conducting additional research. *Value Health*. 2008;11:1070-80.
35. Price D, Gray A, Gale R, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med*. 2011;105:1635-47.
36. Schramm W, Haake D, Brandt A. Economic value of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Praxis (Bern 1994)*. 2005;94:1803-10.
37. Sin DD, Golmohammadi K, Jacobs P. Cost-effectiveness of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease according to disease severity. *Am J Med*. 2004;116:325-31.
38. Spencer M, Briggs AH, Grossman RF, Rance L. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:619-37.
39. Brosa M, Diaz-Cerezo S, Miravittles M, et al. Analysis of the cost-effectiveness of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles*. 2010;7:3-12.
40. Neyt M, Devriese S, Thiry N, et al. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under real-world conditions. *BMC Pulm Med*. 2010;10:47.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. London: NICE, 2008.
42. Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008;8:165-78.