

Il costo del trattamento della BPCO in Italia mediante l'uso di tiotropio bromuro somministrato tramite l'inalatore Respimat®

Sergio Iannazzo¹, Chiara Distanti¹, Angelo Guido Corsico²

¹SIHS Health Economics Consulting, Turin - Italy

²Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Pavia, Pavia - Italy

Costs of tiotropium bromide delivered via the Respimat® inhaler in COPD patients in Italy

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major cause of chronic morbidity and mortality worldwide. The clinical trial by Bateman and colleagues, that enrolled 3,991 moderate to very severe COPD patients in 31 Countries, demonstrated that tiotropium bromide delivered via the Respimat® inhaler can delay the time to first exacerbation and reduce overall exacerbation rates. The aim of our study was to estimate the costs associated with this device utilization to treat COPD in Italy.

The analysis was conducted from the perspective of the Italian National Health Service (INHS) with a time horizon of one year. Tiotropium delivered with the Respimat® inhaler on top of the standard of care (SoC) was compared with SoC alone. Effectiveness was measured in terms of relative risk of exacerbations, derived from the Bateman trial. The average costs for routine COPD treatment and for the management of exacerbations were based on the economic literature. The total cost per patient/year was €3,469 (routine cost €670; exacerbation cost €2,799) with SoC and €3,369 (routine cost €840; exacerbation cost €2,529) with tiotropium in add-on to the SoC. The total saving per patient/year was about €100, corresponding to 2.9% of the total annual cost. Taking into account the total population with moderate to very severe COPD in Italy (1,880,500 patients, according to the available epidemiological data), this treatment strategy would result in a total saving of about €188 million per year.

In conclusion, this study showed that adoption of tiotropium bromide delivered via the Respimat® inhaler has the potential to reduce the economic burden of COPD in Italy.

Keywords: BPCO, Economic analysis, Exacerbations, Respimat® inhaler, Tiotropium bromide

Introduzione e obiettivo

Le più recenti definizioni descrivono la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) come una condizione patologica cronica caratterizzata da ostruzione persistente al flusso aereo, solo parzialmente reversibile ed evolutiva, ma prevenibile e trattabile, e associata a significativi effetti e comorbidità extrapolmonari, che possono contribuire alla sua gravità (1, 2). Le alterazioni broncopulmonari sono costituite da rimodellamento delle vie aeree periferiche ed enfisema. La BPCO è causata da un'abnorme risposta infiammatoria a livello delle vie aeree, del parenchima polmonare e sistemico in conseguenza dell'inalazione di fumo di sigaretta o di altri inquinanti come polveri, gas, vapori irritanti, e di infezioni ricorrenti. Clinicamente si manifesta

con tosse, catarro e dispnea (inizialmente da sforzo e poi anche a riposo).

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), circa 65 milioni di persone nel mondo soffrono di BPCO da moderata a molto grave. La BPCO ha un'alta prevalenza nelle popolazioni anziane e negli adulti di età >75 anni; nei Paesi occidentali la prevalenza è simile negli uomini e nelle donne a causa dell'incremento dell'abitudine al fumo di tabacco fra le donne a partire dagli anni '60-70. Nel 2012 sono morte, a causa della malattia, più di 3 milioni di persone nel mondo. Si stima che la prevalenza e la mortalità per BPCO siano destinate ad aumentare soprattutto nei Paesi a basso e medio sviluppo, dove è previsto un ulteriore incremento del fumo di tabacco nei prossimi anni. Dato il progressivo invecchiamento della popolazione a livello globale, la malattia continuerà ad aumentare divenendo nel 2030 la terza causa di morte nel mondo.

I dati epidemiologici della BPCO variano fra i Paesi e le popolazioni, in base ai metodi diagnostici, alla classificazione della gravità e alla fascia di età analizzata. Secondo l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) italiano, in Italia, nel 2013, il 3,8% della popolazione era affetto da BPCO (3,9% negli uomini e 3,7% nelle donne) (3). Le malattie croniche delle basse vie respiratorie erano al 7° posto tra le cause di morte in Italia nel 2012-13. Tuttavia, nonostante le indicazioni delle linee guida

Accepted: December 18, 2015

Published online: January 28, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Sergio Iannazzo
Via Sebastiano Caboto 45
10129 Turin, Italy
sergio.iannazzo@icloud.com



internazionali, la BPCO è sottodiagnosticata e/o sottotrattata con conseguenze sullo stato di salute del paziente, sul rischio di riacutizzazioni e sul rischio di progressione verso gli stadi più gravi della malattia, comportando un incremento dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano e per il paziente.

In Italia il costo medio annuo per paziente con BPCO si aggira intorno a €2.700, con circa il 20% dovuto ai costi indiretti e circa l'80% ai costi diretti della malattia (4). Tali costi tendono ad aumentare in modo direttamente proporzionale alla gravità della malattia e al numero delle riacutizzazioni moderate e gravi, in particolare di quelle che richiedono ospedalizzazione (5, 6). Le riacutizzazioni possono essere definite come il complesso di eventi respiratori o sintomi che durano per più di 3 giorni e richiedono trattamento con antibiotici e/o corticosteroidi, o che richiedono che il medico cambi la normale terapia per la BPCO effettuata dal paziente. Le riacutizzazioni sono una parte significativa della progressione naturale della BPCO e sono responsabili di gran parte delle morti, di un accelerato declino della funzione respiratoria, del peggioramento della qualità della vita (*quality of life*, QoL), dell'aumento dei ricoveri e di un maggiore impatto sui costi sanitari (4, 7, 8).

Nessun trattamento farmacologico si è finora dimostrato significativamente efficace nel modificare il decorso progressivo della malattia; in generale dunque gli interventi farmacologici hanno lo scopo di migliorare la QoL del paziente, mediante il controllo o la riduzione della sintomatologia e la riduzione della frequenza di riacutizzazione (1).

Lo *standard of care* della BPCO prevede broncodilatatori beta-2 agonisti a breve durata d'azione (*short-acting beta-2 agonist*, SABA) e a lunga durata d'azione (*long-acting beta-2 agonist*, LABA), broncodilatatori anti-muscarinici (anticolinergici) a breve durata d'azione (*short-acting muscarinic antagonist*, SAMA) e a lunga durata d'azione (*long-acting muscarinic antagonist*, LAMA), corticosteroidi per via inalatoria (*inhaled corticosteroid*, ICS) da soli o in combinazione con broncodilatatori, metilxantine e inibitori della fosfodiesterasi-4. Per il trattamento della BPCO stabile da moderata a molto grave, i farmaci raccomandati di prima scelta sono i broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA e LAMA) (1).

Tiotropio bromuro (Spiriva®) è un LAMA la cui valenza clinica per il mantenimento del trattamento della BPCO è stata dimostrata in vari studi in cui il prodotto è stato inalato tramite HandiHaler® e Respimat® (9, 10). Diversamente da HandiHaler®, l'inalatore Respimat® è un dispositivo multidose privo di propellente che permette la somministrazione di tiotropio bromuro sotto forma di aerosol acquoso. Le proprietà dell'aerosol prodotte tramite questo inalatore, rispetto a quanto avviene con i comuni erogatori pressurizzati spray (*pressurized metered-dose inhaler*, pMDI), sono l'elevata frazione di particelle fini, la bassa velocità dell'aerosol e la prolungata durata che risultano in un farmaco che si deposita maggiormente nel polmone e meno nella bocca e nella gola (11, 12). Tiotropio è generalmente considerato il *gold standard* nel trattamento della BPCO (13).

Il *trial* clinico condotto da Bateman et al. ha studiato gli effetti del trattamento con tiotropio bromuro somministrato per 48 mesi mediante l'inalatore Respimat® rispetto al trattamento standard per la BPCO in una coorte di 3991 pazienti (14).

Lo studio è stato condotto in 336 centri clinici, in 5 continenti e 31 Paesi. I pazienti con BPCO sono stati randomizzati al trattamento una volta al giorno con tiotropio bromuro 5 µg tramite inalatore Respimat® o con placebo. Ai pazienti era permesso di utilizzare anche altri farmaci per la BPCO, lo *standard of care*, eccetto gli anticolinergici per via inalatoria. Sono stati considerati eleggibili i soggetti con diagnosi di BPCO, età ≥40 anni, fumatori o ex-fumatori di ≥10 pacchetti di sigarette all'anno, FEV₁ pre-broncodilatatore ≤60% e FEV₁/FVC ≤70%. Lo studio ha dimostrato che tiotropio bromuro tramite inalatore Respimat® era stato in grado di ritardare il tempo alla prima riacutizzazione e ridurre il numero complessivo di riacutizzazioni e di quelle che richiedono ospedalizzazione, con un conseguente miglioramento delle condizioni e della QoL percepita dai pazienti.

Lo studio di Bateman et al. non ha, tuttavia, analizzato le possibili implicazioni di tipo economico di questa strategia di trattamento. Obiettivo del nostro studio è stato la valutazione economica dell'aggiunta di tiotropio bromuro mediante inalatore Respimat® in tutti i pazienti eleggibili nel contesto dell'attuale pratica clinica italiana dei pazienti con BPCO da moderata a molto grave in Italia.

Materiali e metodi

L'analisi economica è stata condotta nella prospettiva del SSN italiano mediante lo sviluppo di un modello analitico decisionale. Detto modello ha fatto uso dei dati epidemiologici disponibili in Italia, dei dati di efficacia clinica dell'uso di tiotropio bromuro derivati dallo studio di Bateman et al. e dei dati di costo di gestione dei pazienti con BPCO derivati dalla letteratura. Sono stati messi a confronto il costo medio di gestione dei pazienti con BPCO trattati secondo la pratica clinica attuale (ramo *standard of care*, SoC) con un ipotetico costo medio legato all'adozione di tiotropio bromuro con inalatore Respimat® in aggiunta a SoC in tutti i pazienti potenzialmente eleggibili a tale trattamento (ramo tiotropio), lungo un orizzonte temporale di 1 anno nella prospettiva del SSN italiano.

Popolazione dello studio

La popolazione target per l'analisi è stata identificata nei soggetti con diagnosi di BPCO da moderata a molto grave in Italia. La stima di detta popolazione è stata condotta applicando la prevalenza della BPCO, secondo l'indagine ISTAT sullo stato di salute e sul ricorso ai servizi sanitari in Italia (3,9% nei maschi e 3,7% nelle femmine) (3), alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2014 (29.484.564 maschi, 31.298.104 femmine) (15). Ne è emersa una stima di circa 2 milioni e 230 mila pazienti con BPCO in Italia. Per identificare la quota di pazienti con gravità della patologia da moderata a molto grave si è fatto riferimento allo studio di Corrado e Rossi (16), consistente in un'analisi condotta per verificare l'aderenza della pratica clinica italiana alle linee guida internazionali. Il campione di pazienti analizzato era molto numeroso (4094 pazienti), proveniente da 49 Unità di Pneumologia sparse su tutto il territorio nazionale italiano. Nello studio originario è risultata la seguente distribuzione di gravità della BPCO: 18,2% lieve, 42,1% moderata, 22,5% severa e 17,2% molto

severa. Applicando questo dato alla nostra valutazione di popolazione ne è emersa una stima di 1.880.500 pazienti italiani con BPCO nel *range* moderato-molto grave. La coorte dello studio di Corrado e Rossi ha presentato un numero medio di riacutizzazioni pari a 2,17 eventi per paziente/anno (16). Il dato è stato da noi riproporzionato in modo da escludere la quota di soggetti con BPCO lieve. Ne è risultato un numero medio di riacutizzazioni pari a 2,34 eventi per paziente/anno, che è stato assunto per il ramo SoC del nostro studio.

Efficacia di tiotropio bromuro

L'efficacia di tiotropio bromuro somministrato tramite l'inalatore Respimat® in aggiunta a SoC è stata simulata essenzialmente in termini di riduzione del numero annuale di riacutizzazioni. Lo studio clinico randomizzato di Bateman et al. ha riportato che i pazienti trattati con tiotropio bromuro somministrato tramite inalatore Respimat® hanno mostrato un rischio relativo (RR) sul numero medio di riacutizzazioni annuali di 0,79 (IC95% 0,72-0,87) rispetto ai pazienti trattati soltanto con SoC. Tuttavia, nello studio di Bateman et al. l'utilizzo di farmaci anticolinergici era espressamente vietato nei criteri di arruolamento del *trial*, mentre è necessario considerare che l'uso di questi farmaci (tiotropio in particolare) è un importante fondamento dello SoC italiano. Nel già menzionato studio di Corrado e Rossi è stato riportato che la percentuale d'uso di questa classe di farmaci era del 54% (16). Per questi soggetti è stato, quindi, assunto che non vi fosse alcun cambiamento del trattamento e del numero medio di riacutizzazioni. Per la quota rimanente di pazienti è stato invece applicato un RR di riacutizzazioni pari a 0,79. Di conseguenza il numero medio di riacutizzazioni per il ramo tiotropio è stato calcolato mediante la formula $2,34 * 54\% + 2,34 * (1 - 54\%) * 0,79$.

Analisi della letteratura sul costo della BPCO in Italia

È stata condotta una ricerca sulla letteratura per individuare tutte le possibili fonti di dati di costo della BPCO e

delle sue riacutizzazioni in Italia. Le evidenze emerse sono lo studio SIRIO (*Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes*) (17), recentemente aggiornato (4), lo studio basato su database amministrativi della regione Lombardia condotto da Blasi et al. (6) e lo studio ICE (*Italian Costs for Exacerbations in COPD*) di Lucioni et al. (5) (Tab. I).

Studio SIRIO (4, 17)

Nello studio SIRIO di Dal Negro et al. è stata eseguita un'analisi *bottom-up*, osservazionale prospettica in 32 Centri di Pneumologia in Italia con lo scopo di stimare il consumo di risorse sanitarie e i costi di pazienti con BPCO nei 12 mesi precedenti la spontanea presentazione dei pazienti al centro specialistico e nei 12 mesi successivi. Sono stati arruolati complessivamente 748 pazienti affetti da BPCO, dei quali 561 sono stati definiti eleggibili. L'età media (\pm DS) dei pazienti era di 70,3 anni (\pm 9,2). Al basale la gravità della malattia, in base alla classificazione delle linee guida della *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), era lieve nel 24,1% dei pazienti, moderata nel 53,7% e grave nel 16,8%. Il confronto dei dati di costo al basale e dopo 12 ± 1 mese ha mostrato una significativa diminuzione dei costi (-21,7% per paziente/anno, $p < 0,002$), in particolare dei costi per l'ospedalizzazione e per il Pronto Soccorso (PS). Nei 12 mesi successivi all'arruolamento il costo medio totale (\pm DS) per paziente è stato di €2.132,89 (\pm 2.776,30), con il 31,1% dovuto ai farmaci respiratori e il 12,0% al trattamento delle comorbidità (17).

Recentemente lo studio SIRIO del 2008 ha avuto un importante aggiornamento (4). Sulla base di un disegno simile al precedente SIRIO, Dal Negro et al. hanno analizzato i dati di pazienti trattati nel centro specialistico dell'Ospedale Orlandi di Verona, considerando i pazienti presentatisi spontaneamente fra il 2008 e il 2012 di cui erano stati registrati dati demografici, clinici e di consumo di risorse sanitarie nei 12 mesi precedenti lo studio e nei successivi 12 mesi. I pazienti arruolati sono stati 275, di cui 226 maschi con età media (\pm DS) di 70,9 anni (\pm 8,4), 45,8% nel Nord Italia, 25,1% nel Centro Italia e 29,1% nel Sud Italia. Nei 12 mesi precedenti

TABELLA I - Caratteristiche al basale degli studi considerati per la valutazione economica

	Studio SIRIO (17)	Dal Negro et al. (4)	Blasi et al. (6)	Studio ICE (5)	Bateman et al. (14)	Corrado e Rossi (16)
Pazienti, n	561	275	15.857	570	3.991	4.094
Età media, anni	70,3	70,9	76	70,6	64,8	70,9
Severità BPCO, distribuzione %	GOLD I: 24,1% GOLD II: 53,7% GOLD III: 16,8%	GOLD I: 14% GOLD II: 52% GOLD III: 30% GOLD IV: 4%	ND	GOLD 2a: 36,4% GOLD 2b: 31,3% GOLD 3: 32,3%	BPCO da moderata a molto grave	GOLD I: 18,2% GOLD II: 42,1% GOLD III: 22,5% GOLD IV: 17,2%
Fumatori o ex-fumatori, %	58,2%	90,5%	ND	ND	100%	84,2%
Maschi, %	73,8%	82,2%	62,5%	69,2%	78,1%	72,4%
Frequenza di riacutizzazioni/paziente/anno	ND	1,5	3,2	1,4	0,69 tiotropio 0,87 placebo	2,17

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; GOLD = *global Initiative for chronic obstructive lung disease*; ND = non disponibile.



l'arruolamento il costo diretto medio per paziente è risultato di €2.932 (IC95% 2.643,1-3.221,3) e il costo medio per la società, inteso come somma dei costi diretti sanitari, dei costi diretti non sanitari e dei costi indiretti (queste due ultime categorie non a carico del SSN), pari a €3.291 (IC95% 2.539,9-4.051,2). Dopo 1 anno di follow-up i costi sono diminuiti in media, con l'eccezione dei consumi farmaceutici. Il costo totale diretto per paziente è stato di €2.461 (IC95% 2.332,2-2.588,6) e il costo totale per la società pari a €2.707 (IC95% 2.571,5-2.841,9).

Studio di Blasi et al. (6)

In questo studio sono stati analizzati i database amministrativi sanitari della Regione Lombardia (Italia), per identificare i dati di pazienti ospedalizzati per almeno una riacutizzazione nell'anno 2006. I pazienti sono stati seguiti durante un follow-up di 29 mesi. In totale sono stati analizzati 15.857 pazienti, di cui 9911 maschi, con età media di 76 anni. Dopo 3 anni di studio i risultati hanno mostrato che l'81% dei pazienti aveva avuto almeno una riacutizzazione e che il tasso medio di riacutizzazioni per paziente per anno era stato di 3,2 (IC95% 3,15-3,20). Il costo complessivo medio di gestione per paziente per anno era pari a €6.725 (IC95% 6.590-6.863). È stata inoltre mostrata un'associazione tra la frequenza e gravità delle esacerbazioni e il progredire della gravità della BPCO. Infine, è stato mostrato che gli individui con storia di gravi esacerbazioni avevano una minore probabilità di sopravvivenza rispetto agli altri pazienti.

Studio ICE (5)

Lo studio ICE è stato uno studio osservazionale prospettico, successivo a un precedente studio retrospettivo, che ha avuto lo scopo di stimare i costi diretti e indiretti dei pazienti con BPCO in Italia, con particolare riguardo alle riacutizzazioni. Allo studio hanno partecipato 25 ospedali distribuiti sul territorio nazionale che hanno fornito i dati di 570 pazienti ospedalizzati per una riacutizzazione di BPCO nel periodo ottobre-dicembre 2002. Lo studio ha avuto un follow-up di 6 mesi (gennaio-luglio 2003), con interviste telefoniche ai pazienti effettuate ogni 2 mesi basate su questionari standard somministrati dal medico sperimentatore. Sono stati valutati complessivamente 570 pazienti, maschi nel 69,2%, con età media di 70,6 anni distribuiti in base alla gravità della malattia nel modo seguente: 36,4% di livello moderato, 31,3% di livello moderato-grave e 32,3% di livello grave. È stato stimato un valore di 1,4 riacutizzazioni per paziente per anno che hanno richiesto il ricovero in ospedale nel 42% dei casi. La durata di un ricovero per riacutizzazione è stata in media di 11,7 giorni. I costi diretti sanitari sono stati pari a €4.645,5 per paziente per anno, di cui approssimativamente la metà collegata alla gestione delle riacutizzazioni.

Analisi economica

L'analisi è stata condotta nel rispetto delle linee guida metodologiche internazionali emesse dall'ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) (18). Il costo complessivo di gestione dei pazienti con BPCO è

stato suddiviso in costo di gestione routinario per il paziente in fase stabile e costo specificamente legato alla gestione delle riacutizzazioni. La stima di detti costi è stata basata principalmente sull'aggiornamento dello studio SIRIO (4), che fa riferimento ai dati più recenti tra gli studi disponibili. Lo studio di Blasi et al. (6), pur presentando dati recenti e con una numerosità del campione decisamente superiore, non è stato considerato in quanto l'analisi è stata specificamente focalizzata su pazienti con almeno un primo ricovero ospedaliero per una riacutizzazione grave. Di conseguenza si è ritenuto che il campione analizzato da Blasi et al. fosse spostato verso livelli di maggiore gravità rispetto alla media dei pazienti italiani con BPCO. Questo aspetto è inoltre evidenziato dal costo medio per paziente per anno emerso, decisamente più alto rispetto alle altre stime disponibili in letteratura.

I costi per paziente per anno emersi nello studio di Dal Negro et al. (4) sono riassunti nella Tabella II. Secondo quanto riportato nell'articolo originale, detti costi sono aggiornati al 2013.

Lo studio di Dal Negro et al. (4) ha tuttavia riportato un costo totale del paziente con BPCO senza specificare quale percentuale di costo fosse dovuta alla gestione routinaria e quale alla gestione in presenza di riacutizzazioni. Per questo motivo è stato considerato lo studio ICE di Lucioni et al. (5) che, pur essendo datato, è l'unica fonte che ha preso esplicitamente in considerazione quest'aspetto. Dai dati riportati da Lucioni et al. è stata calcolata la percentuale del costo totale legata alla gestione delle riacutizzazioni e quella legata alla gestione routinaria (intesa come la somma di tutti i costi non legati alle riacutizzazioni) dei pazienti con BPCO (Tab. III).

Le quote di costo associate alle riacutizzazioni e alla gestione ordinaria dei pazienti con BPCO sono state applicate ai costi per paziente/anno stimati nello studio di Dal Negro et al., per stimare il costo routinario per paziente/anno e il costo associato a ciascuna riacutizzazione (Tabs. IV e V). Per calcolare

TABELLA II - Costi complessivi annui riportati nello studio di Dal Negro et al. (4)

	Costi (€/pz/anno) (IC95%)
Ospedalizzazione	1.569,70 (1.427,9-1.711,5)
Farmaci	546,80 (503,8-589,8)
Specialistica ambulatoriale	343,90 (255,1-432,7)
Totale costi	2.460,40 (2.332,2-2.588,6)

TABELLA III - Ripartizione dei costi associati alle riacutizzazioni e alla gestione routinaria dei pazienti con BPCO, stimata sulla base dello studio ICE (5)

	Quota associata alle riacutizzazioni	Quota associata alla gestione routinaria
Ospedalizzazione	98,2%	1,8%
Farmaci	28,0%	72,0%
Specialistica ambulatoriale	27,9%	72,1%

TABELLA IV - Costo routinario di gestione dei pazienti con BPCO, stimato sulla base dello studio di Dal Negro et al. (4) e dello studio ICE (5)

	Costo routinario (€/pz/anno)
Ospedalizzazione	27,70
Farmaci	393,94
Specialistica ambulatoriale	248,00
Totale costi gestione routinaria	669,65

TABELLA V - Costo medio per riacutizzazione, stimato sulla base dello studio di Dal Negro et al. (4) e dello studio ICE (5)

	Costo riacutizzazioni (€ per evento)
Ospedalizzazione	1.028,00
Farmaci	101,90
Specialistica ambulatoriale	63,93
Totale costi riacutizzazione	1.193,84

quest'ultimo dato si è tenuto in considerazione il numero medio di riacutizzazioni registrato nella coorte (in media 1,5 eventi/paziente/anno) studiata da Dal Negro et al.. Il costo routinario farmacologico determinato con questo procedimento è stato assunto come *proxy* del costo dello SoC.

Il costo annuale di tiotropio bromuro, corrispondente a €370,97, è stato calcolato a partire dal prezzo *ex-factory*, pari a €30,47 per una confezione contenente un inalatore Respimat® +1 cartuccia equivalente a 60 erogazioni da 2,5 µg ciascuna. La dose giornaliera di 5 µg corrisponde a due erogazioni/die.

Per analizzare l'impatto dell'incertezza dei parametri del modello sui risultati prodotti è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via. In quest'analisi tutti i dati di input del modello sono stati fatti variare in un intervallo di incertezza e l'impatto sul risultato finale è stato analizzato mediante la rappresentazione di un grafico "tornado" che ne mostra l'ordine di importanza. L'intervallo di variazione per ciascun parametro è stato determinato sulla base dell'IC95% dove disponibile. In assenza di informazioni sull'incertezza dei parametri, o nel caso di parametri derivati per elaborazione dei valori originali, è stato considerato un intervallo di variabilità pari a ±20% del valore centrale, nell'assunzione che questo possa rappresentare una *range* ragionevolmente ampio. Questo tipo di assunzioni, benché non rigorose per rappresentare l'incertezza dei dati, è utile per stimare la sensibilità dei risultati alla variazione dei parametri in oggetto (19).

Risultati

I risultati dell'analisi del costo di utilizzo di tiotropio bromuro con inalatore Respimat® sono riportati nella Tabella VI. Tutti i risultati sono riferiti a Euro 2013. Il costo medio per paziente/anno per la gestione routinaria nel ramo SoC è di €669,65. Tale costo comprende l'utilizzo dei farmaci a oggi disponibili in commercio per le rispettive quote di mercato,

TABELLA VI - Risultati dell'analisi di impatto economico dell'uso di tiotropio bromuro somministrato mediante l'inalatore Respimat®, rispetto a SoC (costi/pz/anno, valori euro 2013)

	Ramo tiotropio	Ramo SoC	Differenza
Costo routinario			
Ospedalizzazione	27,70	27,70	-
Farmaci	564,59	393,94	170,65
Specialistica ambulatoriale	248,00	248,00	-
Totale costo routinario	840,29	669,65	170,65
Costo riacutizzazioni			
Ospedalizzazione	2.177,73	2.410,60	-232,86
Farmaci	215,87	238,96	-23,08
Specialistica ambulatoriale	135,44	149,92	-14,48
Totale costo riacutizzazioni	2.529,05	2.799,48	-270,43
Costo totale	3.369,34	3.469,12	-99,78

Soc = standard of care.

incluso tiotropio per la quota di soggetti che già ne fa uso (54%). Il costo medio per paziente/anno per la gestione routinaria nel ramo tiotropio è di €840,29. Detto costo è calcolato nell'ipotesi che tutti i pazienti eleggibili facciano uso di tiotropio, ossia sommando tiotropio allo SoC nel 46% della coorte che già non lo riceve.

L'aggiunta di tiotropio alla terapia convenzionale genera per questi pazienti, oltre a un costo, un beneficio in termini di riduzione delle riacutizzazioni. Il numero medio di riacutizzazioni per paziente/anno calcolato nel ramo tiotropio risulta di 2,12 eventi, rispetto a 2,34 eventi per il ramo SoC (differenza di 0,23 riacutizzazioni evitate). Per la gestione delle riacutizzazioni il costo medio per paziente/anno nel ramo SoC è stato stimato in €2.799,48, di cui €2.410,60 per ospedalizzazioni, €238,96 per i farmaci e €149,92 per la specialistica ambulatoriale. Il costo medio per paziente/anno legato alle riacutizzazioni nel ramo tiotropio risulta minore e pari a €2.529,05, con un conseguente risparmio di €270,43. Complessivamente il costo medio totale per paziente/anno nel ramo SoC risulta di €3.469,12, e di €3.369,34 in quello di tiotropio. L'aggiunta di tiotropio allo SoC in tutti i pazienti eleggibili produrrebbe dunque un risparmio complessivo di circa €100 per paziente/anno, corrispondente al 2,9% del costo complessivo annuale. Considerando la stima complessiva del numero di pazienti italiani con BPCO di grado da moderato a molto grave (1.880.500 soggetti), ne emergerebbe un risparmio complessivo annuale di €187.640.420 per il bilancio del SSN italiano.

Analisi di sensibilità a una via

Nell'analisi di sensibilità i parametri del modello sono fatti variare, uno a uno, in un *range* di incertezza definito dall'IC95% dove disponibile o da ±20%. Nella Figura 1 è riportato il risultato dell'analisi di sensibilità a una via, nella forma di grafico "tornado", rappresentante gli effetti dei parametri (ordinati, dal parametro con il maggiore effetto a quello con

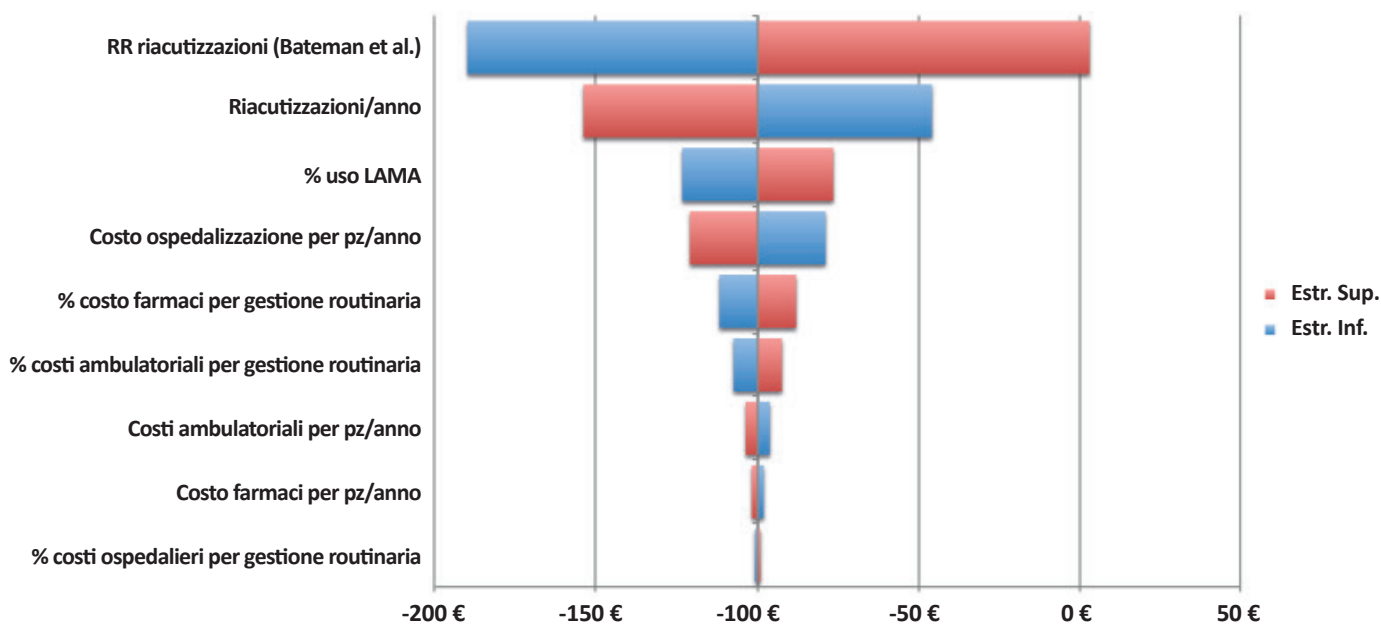


Fig. 1 - Diagramma tornado, riportante i risultati dell'analisi di sensibilità a una via sui parametri del modello. Il parametro che determina il maggiore impatto sui risultati è il rischio relativo (RR) di riacutizzazioni. LAMA = *long-acting muscarinic antagonist*; pz = paziente.

l'effetto minore) sul risultato principale dell'analisi (differenza tra tiotropio e SoC pari a -€99,78 per paziente/anno). Il parametro che determina il maggiore impatto sul risultato è il RR del numero medio di riacutizzazioni annuali dei pazienti trattati con tiotropio rispetto ai pazienti trattati con il solo SoC. In particolare questo è l'unico parametro in grado di determinare un cambiamento del segno del risultato (differenza tra tiotropio e SoC pari a €3,24 per paziente/anno quando l'RR assume il valore dell'estremo superiore dell'IC95% misurato da Bateman et al.). L'analisi di sensibilità quindi dimostra la sostanziale stabilità e robustezza dei risultati del modello.

Discussione e conclusioni

Il nostro studio ha analizzato l'impatto sui costi della BPCO dell'adozione del trattamento con tiotropio bromuro in tutti i soggetti potenzialmente eleggibili, nella prospettiva del SSN italiano e lungo un orizzonte temporale di 1 anno. Il costo per paziente/anno è stato stimato in €3.369,34, con una differenza di €99,78 in meno rispetto allo SoC; il risparmio stimato deriva dalla diminuzione del numero di riacutizzazioni e dei relativi costi con l'utilizzo di tiotropio bromuro tramite inalatore Respimat®. Complessivamente il risparmio annuale per il bilancio del SSN italiano, se la soluzione fosse adottata da tutti i pazienti trattabili, risulterebbe di circa 188 milioni di euro per anno. Alcune riflessioni, tuttavia, ci fanno ritenere che la stima qui prodotta possa essere conservativa.

I dati epidemiologici ci rammentano che la BPCO rappresenta una delle cause più importanti di mortalità e morbilità nei Paesi industrializzati. I fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia sono numerosi e interagiscono tra loro con modalità variabili. Nonostante la diminuzione dell'abitudine al fumo di tabacco registrata in tutto il mondo occidentale, è

plausibile ipotizzare un ulteriore incremento della prevalenza della BPCO anche in Italia, soprattutto tra le donne, a causa della latenza tra esposizione al fumo e insorgenza della malattia, del ritardo storico con il quale le donne hanno iniziato a fumare rispetto agli uomini (20) e della potenziale maggiore suscettibilità dell'apparato respiratorio femminile ai danni del fumo di tabacco (21, 22). Inoltre, all'incremento della prevalenza contribuirà sicuramente l'invecchiamento della popolazione (23). Nel nostro studio abbiamo considerato una prevalenza della malattia del 3,8% (3). Si tratta di un dato solido e aggiornato ma piuttosto conservativo poiché alcuni studi epidemiologici condotti in Europa hanno indicato che il 4-6% della popolazione adulta soffre di BPCO, in forma clinicamente rilevante (23). Secondo uno studio condotto dall'ISTAT, tra il 1999 e il 2000, su un campione di famiglie italiane, la percentuale di popolazione che ha riferito di essere affetta da bronchite cronica o enfisema o insufficienza respiratoria è stata pari al 4,4% (4,8% negli uomini; 3,9% nelle donne). Si deve inoltre considerare che a tutt'oggi la BPCO è una patologia sottodiagnosticata e, spesso, trattata solo nelle fasi avanzate, mentre appare un problema perfino tra giovani adulti (24, 25). L'elevata prevalenza di fumatori al di sotto dei 45 anni di età, e l'inversione di tendenza delle giovani generazioni rispetto alla riduzione del fumo di tabacco, sottolinea l'urgenza del problema che è destinato a essere uno dei principali problemi socio-sanitari a livello mondiale anche nel prossimo futuro (20). Tutte queste considerazioni ci fanno ritenere che il risparmio annuale per il bilancio del SSN italiano possa essere addirittura maggiore di quanto stimato nel nostro studio e, potenzialmente, possa perdurare a lungo nel tempo.

La BPCO è una patologia ad alta prevalenza, progressivamente disabilitante e associata a un significativo onere economico che è distinto in costi diretti e costi indiretti. I primi

includono le spese per ricoveri ospedalieri, visite mediche, assistenza domiciliare e terapia farmacologica. I secondi sono essenzialmente costituiti dagli effetti disabilitanti provocati dalla BPCO, causa della perdita di giorni lavorativi, produttività e di costi familiari. Nel nostro studio ci siamo limitati a valutare i costi diretti sanitari della malattia a carico del SSN italiano. È evidente che, dal punto di vista del Paese, l'onere economico e sociale della BPCO è maggiore rispetto ai soli costi diretti e, di conseguenza, anche l'effetto di contenimento della spesa sarebbe ben più grande se si considerasse la prospettiva dell'intera Società.

Le riacutizzazioni della BPCO hanno implicazioni cliniche a breve e lungo termine. Causano un peggioramento della funzione respiratoria e della qualità della vita, rappresentano la principale causa dei ricoveri ospedalieri e sono associate al declino accelerato della funzione polmonare e a un aumento del rischio di morte. Esse determinano un notevole aumento della richiesta di servizi sanitari e dei costi economici attribuibili a questa malattia (4-6). In particolare, l'incidenza delle riacutizzazioni complica il quadro della gestione economica della patologia poiché più del 50% del totale dei costi diretti della BPCO è legato alle riacutizzazioni (5). Questo aspetto è emerso anche in studi internazionali, come uno studio condotto negli USA (26) in cui è stato esaminato il ricorso all'assistenza sanitaria e i costi in 8554 pazienti con BPCO nel corso di 2 anni. Si è verificato come, nonostante il trattamento con i farmaci di mantenimento, il 50% circa dei pazienti abbia continuato ad avere un numero significativo di riacutizzazioni con un conseguente aumento dei costi di gestione.

Per ridurre la gravità e la frequenza delle riacutizzazioni e l'impatto sul relativo costo della malattia è necessario attuare strategie nuove, o alternative, che si siano dimostrate efficaci a tale scopo. Lo studio condotto da Bateman et al. (14) ha dimostrato che, rispetto a SoC, tiotropio bromuro somministrato tramite inalatore Respimat® è in grado di ritardare il tempo alla prima riacutizzazione e ridurre il numero complessivo di riacutizzazioni e di quelle che richiedono ospedalizzazione. Pertanto, oltre al beneficio in termini clinici e di miglioramento della QoL dei pazienti, è possibile ipotizzare anche una diminuzione dei costi della BPCO conseguenti alle ridotte esacerbazioni. Come nello studio di Bateman et al., la gravità dei pazienti con BPCO presa in considerazione nel nostro studio è quella da moderata a molto grave, in linea con l'indicazione d'uso di tiotropio. Nel nostro studio è stata considerata la distribuzione dei pazienti con BPCO nei diversi livelli di gravità della malattia secondo quanto rilevato nello studio di Corrado e Rossi (16). Tale distribuzione dei pazienti è simile a quella dello studio di Dal Negro et al., del quale sono stati considerati i costi totali di gestione dei pazienti (4, 17). Questa omogeneità di dati conforta l'attendibilità delle nostre stime dell'impatto sul budget e lo scenario complessivo che ne risulta. Un aspetto che, invece, non risulta omogeneo tra la coorte della nostra simulazione e la coorte dello studio di Dal Negro et al. (4) è il numero medio di esacerbazioni. La coorte di Dal Negro ha avuto in media 1,5 riacutizzazioni per paziente per anno, mentre nel nostro studio abbiamo considerato una media di 2,34 riacutizzazioni per il ramo SoC, sulla base dello studio di Corrado e Rossi. Riteniamo che la discrepanza possa essere spiegata dal fatto che Dal Negro ha fatto riferimento a pazienti trattati in centri

ospedalieri, gestiti dunque da specialisti, presumibilmente con maggiore appropriatezza, il che giustifica un numero mediamente minore di recidive. Al contrario, lo studio di Corrado e Rossi è presumibilmente più rappresentativo della realtà clinica italiana, dove gran parte dei soggetti con BPCO sono gestiti dai medici di medicina generale (MMG). Per questa ragione abbiamo caratterizzato la nostra coorte simulata nel ramo SoC con i dati derivati da quest'ultima evidenza. Il principale limite del nostro studio rimane comunque chiaramente legato al fatto che non sia stato possibile sviluppare l'analisi economica sulla base di consumi di risorse rilevate direttamente nello studio di Bateman et al., ma che ci si sia dovuti basare su dati presenti in letteratura. L'uso dei dati di costo derivati dallo studio di Dal Negro et al. pone infatti il problema della rappresentatività della popolazione, dato che non è noto in quale misura le cure prestate all'Ospedale Orlandi di Bussolengo siano rappresentative della realtà italiana. Sarebbe quindi auspicabile un successivo studio che misuri direttamente queste informazioni e le ponga a confronto in un setting clinico italiano.

Un ulteriore aspetto che meriterebbe un approfondimento è la valutazione del possibile vantaggio con tiotropio tramite inalatore Respimat® in termini di *compliance* alla terapia. Tiotropio con inalatore Respimat® determina una broncodilatazione sostenuta per 24 ore, viene somministrato una volta al giorno e si differenzia da altri broncodilatatori che necessitano di somministrazione due o più volte al giorno. Questa caratteristica, unita alla semplicità di utilizzo e alla possibilità per tutti i pazienti di attuare un'inalazione indipendentemente dalla capacità inalatoria, favorisce l'aderenza, evitando la necessità di ripetute assunzioni della terapia nell'arco della giornata e quindi rendendo più semplice per il paziente il trattamento. Una migliore aderenza si traduce in aumento dell'efficacia della terapia, della QoL del paziente e in una diminuzione dei costi. Tuttavia, in assenza di dati effettivamente misurati in un setting sperimentale o osservati nella realtà clinica, nel nostro studio è stato conservativamente ipotizzato che l'aderenza fosse uguale a quella dello SoC.

In conclusione, il nostro studio ha mostrato, pur nei limiti fin qui discussi, come l'aggiunta di tiotropio bromuro somministrato tramite inalatore Respimat® allo SoC abbia il potenziale per determinare una riduzione del carico della BPCO in Italia.

Disclosures

Financial support: This work was supported by an unrestricted funding from Boehringer Ingelheim.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflicts of interest.

Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2015. Disponibile su http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf (ultima consultazione settembre 2015).
2. Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V, et al. The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR

- (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). *Multidiscip Respir Med.* 2014;19;9(1):25.
3. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari, anno 2013. Disponibile su <http://www.istat.it> (ultima consultazione settembre 2015).
 4. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P, et al. Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:153-9.
 5. 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.
 6. Blasi F, Cesana G, Conti S, et al. The clinical and economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cohort of hospitalized patients. *PLoS One.* 2014;9(6):e101228.
 7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators: susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-38.
 8. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, et al. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD.* 2010;7(3):214-28.
 9. Vincken W, van Noord JA, Greeffhorst AP, et al.; Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002;19(2):209-16.
 10. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19(2):217-24.
 11. Newman SP. Use of gamma scintigraphy to evaluate the performance of new inhalers. *J Aerosol Med.* 1999;12(Suppl. 1):S25-31.
 12. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat® Soft Mist™ Inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler® dry powder inhaler. *J Aerosol Med.* 2005;18:264-72.
 13. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1484-94.
 14. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:1460-72.
 15. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Popolazione residente al 1° gennaio 2014. Disponibile su <http://demo.istat.it/> (ultima consultazione settembre 2015).
 16. Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med.* 2012;106:989-97.
 17. Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med.* 2008;102(1):92-101.
 18. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014;17(1):5-14.
 19. Briggs A, Weinstein MC, Fenwick E, et al. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health.* 2012;15:835-42.
 20. Verlato G, Melotti R, Corsico AG, et al.; ISAYA Study Group. Time trends in smoking habits among Italian young adults. *Respir Med.* 2006;100(12):2197-206.
 21. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J.* 1997;10:822-7.
 22. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2152-8.
 23. Gulsvik A. Mortality in and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in different parts of Europe. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999;54:160-2.
 24. Carlone S, Balbi B, Bezzi M, et al. Health and social impacts of COPD and the problem of under-diagnosis. *Multidiscip Respir Med.* 2014 Dec 6;9(1):63.
 25. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):32-9.
 26. Pasquale MK, Sun SX, Song F, et al. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:757-64.