

Dipartimento di

Igiene

Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica Ciclo XXXIV

# **TITOLO TESI**

## **Valutazione economica dello scompenso cardiaco in Italia**

Cognome Ritrovato Nome Daniela

Matricola 811868

Tutore: Lorenzo Mantovani

Cotutore: Paolo Cortesi

Coordinatore: Lorenzo Mantovani

**ANNO ACCADEMICO / ACADEMIC YEAR 2021-2022**

## 1. Introduzione

### **Lo scompenso cardiaco: epidemiologia, classificazione e caratteristiche**

Le patologie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di morte a livello globale. Si stima che nel 2016 siano morte per CVD 17,9 milioni di persone, pari al 31% di tutti i decessi globali [Organizzazione Mondiale della Sanità, 2017].

In Italia si registra un incremento nella prevalenza di pazienti affetti da patologie cardiovascolari, da 5,75 milioni del 1990 a 7,49 milioni del 2017. La morte per eventi cardiovascolari corrisponde al 34,8% del totale, ed i decessi per CVD registrati nel 2017 sono stati circa 216.600 (56% uomini) [Cortesi P et al., 2020].

Le patologie cardiovascolari si confermano al primo posto anche in termini di numero di ricoveri (875.574, 14% del totale ricovero ordinari), tra cui si rilevano 174.658 ricoveri per insufficienza cardiaca congestizia non da ipertensione (DRG127) [Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero 2018].

Lo scompenso cardiaco, è una patologia grave e frequente, caratterizzata da un alto tasso di mortalità, elevato numero di ospedalizzazioni, frequenti accessi al pronto soccorso e bassa qualità di vita per il paziente che ne è affetto. In particolare, il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con scompenso cardiaco è pari al 50%, inferiore rispetto a quello di molti tipi di tumore.

Le casistiche dei Paesi del mondo occidentale indicano una prevalenza dello scompenso cardiaco clinico dell'1-2% della popolazione generale; la prevalenza aumenta sensibilmente nei soggetti con età >70 anni arrivando a superare il 10%. A livello italiano tale range di prevalenza viene confermato da due fonti locali: l'VIII Report Health Search, l'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), riporta una prevalenza dello scompenso pari a 1,2% (indipendentemente dal sesso), laddove i dati dell'Osservatorio ARNO del Cineca (<http://osservatorioarno.cineca.org>) riportano una prevalenza stimata del 1,7% della popolazione generale. Le due fonti sopra citate includono una popolazione di pazienti molto ampia e sono rappresentativi sia della medicina generale sia specialistica. Conseguentemente possiamo assumere una prevalenza pari a 1,5%, come stima puntuale media della prevalenza dello scompenso cardiaco in Italia.

Lo scompenso cardiaco è una sindrome complessa con andamento progressivo negativo nel tempo, che si caratterizza dal punto di vista clinico per un insieme di segni e sintomi con diverso grado di specificità. Le cause più comuni di scompenso cardiaco includono malattia coronarica, ipertensione arteriosa, cardiopatie valvolari, cardiomiopatie e il diabete mellito (McMurray, 2012).

L'approccio diagnostico al paziente con scompenso cardiaco è essenzialmente clinico-anamnestico. Non esiste, infatti, un singolo sintomo patognomonico o un test diagnostico specifico per lo scompenso cardiaco e la diagnosi comporta un insieme di valutazioni anamnestiche, riscontri obiettivi, esami strumentali e di laboratorio.

L'ecocardiografia rappresenta l'esame strumentale di elezione per documentare la presenza di disfunzione sistolica e diastolica e quindi per distinguere le tre forme principali di scompenso cardiaco.

Lo scompenso cardiaco è classificato sulla base della funzione ventricolare sinistra, valutata in termini di frazione di eiezione ventricolare (FEVS) in [Ponikowski et al., 2016]:

- Scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (HF<sub>r</sub>EF) o "sistolico"; FEVS <40%
- Scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (HF<sub>mr</sub>EF) o "mid range"; FEVS 40%-49%
- Scompenso cardiaco con frazione d'eiezione preservata (HF<sub>p</sub>EF) o "diastolico"; FEVS ≥50%

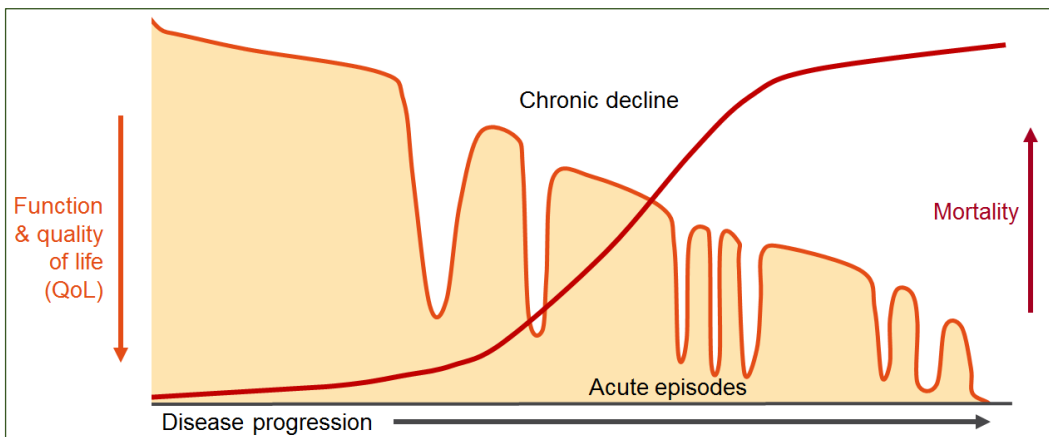
Rispetto alla stadiazione della severità, quella più frequentemente utilizzata è la classificazione funzionale NYHA (New York Heart Association) nella quale vengono identificate quattro classi funzionali in relazione alle attività fisiche che il paziente è in grado di effettuare.

Classificazione funzionale NYHA

<b>NYHA I</b>	Assenza di sintomi e nessuna limitazione. L'attività fisica ordinaria non provoca dispnea, affaticamento o palpitazioni.
<b>NYHA II</b>	Lieve limitazione dell'attività fisica. Benessere a riposo, ma l'attività fisica ordinaria provoca affaticamento, dispnea o palpitazioni.
<b>NYHA III</b>	Grave limitazione dell'attività fisica. Benessere a riposo, ma l'attività fisica di entità inferiore all'ordinario provoca dispnea, affaticamento o palpitazioni.
<b>NYHA IV</b>	Incapacità a svolgere qualsiasi attività fisica senza disturbi. Sintomi sono presenti anche a riposo, con aumento dei disturbi ad ogni minima attività.

Nell'evoluzione dello scompenso cardiaco si susseguono fasi di apparente stabilità clinica ed episodi acuti (Figura 1). Ognuno di questi ultimi può causare danno miocardico con ulteriore riduzione della riserva funzionale ventricolare sinistra, sino a forme di insufficienza cardiaca irreversibile e alla morte. Lo scompenso cardiaco ha quindi una prognosi particolarmente severa, con caratteristiche di malignità [Gheorghiade 2005].

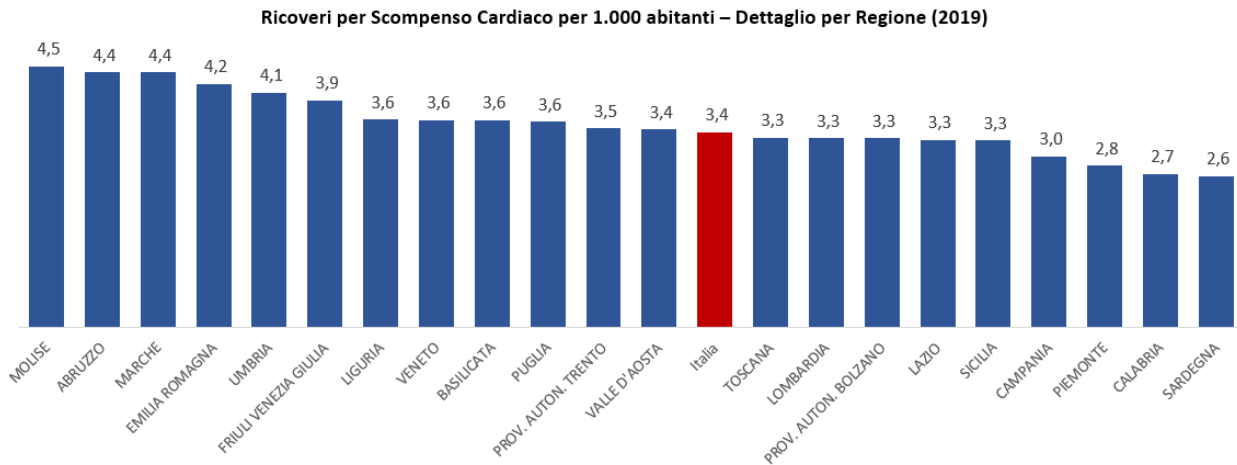
Figura 1. Progressione dello scompenso cardiaco (da Gheorghiade 2005)



Lo scompenso cardiaco si presenta spesso associato a co-morbidità cardiovascolari e non-cardiovascolari, che portano ad un aumento della mortalità e ad una riduzione della qualità di vita. Esso ha infatti un forte impatto negativo sulla qualità della vita degli individui che ne soffrono, con dirette conseguenze sulla loro vita sociale e su quella dei soggetti che li assistono [Luttik et al., 2007; Davidson et al., 2013, Gure et al., 2008].

Esistono due fattori prognostici particolarmente negativi nello scompenso: il primo è costituito dalle ospedalizzazioni (spesso ripetute), il secondo dal rimodellamento cardiaco, frequente evoluzione dello scompenso, che porta con sé una ridotta funzionalità ventricolare sistolica e diastolica e un'anomala attivazione neuro-ormonale.

L'aspetto più caratteristico della storia clinica dei pazienti scompensati è l'alta incidenza di ospedalizzazioni in sequenza. I dati italiani sono simili a quelli di altri paesi con un'incidenza di nuovo ricovero del 25% a un mese e di circa il 50% a sei mesi dalla prima ospedalizzazione. Oltre all'onere per l'assistenza e al costo di ciascun ricovero, l'ospedalizzazione è un forte predittore indipendente di mortalità per qualsiasi causa [Iqbal et al., 2010].

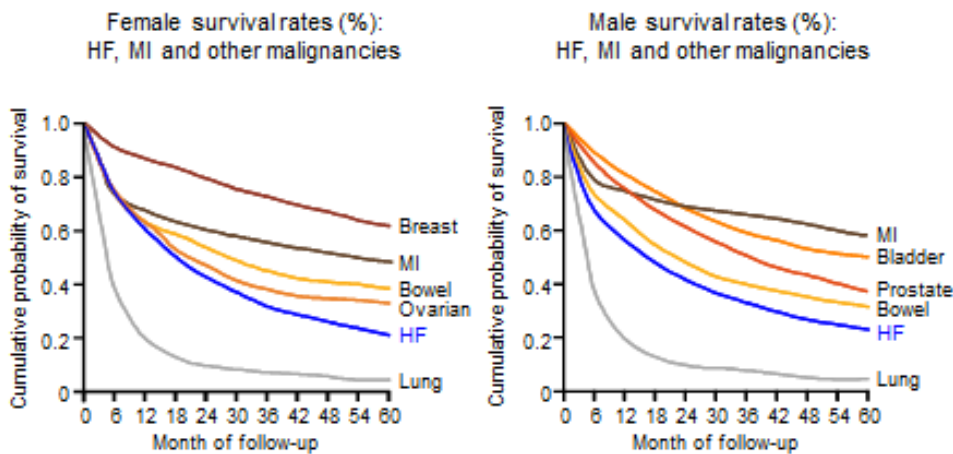


Fonte: Piano Nazionale Esiti 2020 Ricoveri per Scopenso Cardiaco Totale; ISTAT 2019

In tal senso, l'ospedalizzazione non rappresenta solo un evento che inficia la qualità di vita del paziente, ma è un fattore prognostico negativo. Conseguentemente, la riduzione delle ospedalizzazioni rappresenta un obiettivo fondamentale della terapia dello scopenso cardiaco cronico.

Lo scopenso cardiaco è associato ad un alto rischio di mortalità. La sopravvivenza media a 5 anni è solo del 50% per i pazienti che, nonostante la terapia ottimizzata, permangono in classe funzionale NYHA III e IV, un dato di sopravvivenza peggiore rispetto a quello di molti tipi di tumore (Figura 2) [Stewart et al.,2001]. In media, il 50% dei pazienti muore di morte improvvisa, dovuta a fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco; l'altra metà dei pazienti muore per l'esaurimento meccanico del cuore.

Figura 2 La mortalità per scopenso cardiaco è superiore a quella della maggioranza dei tumori



All patients with a first admission to any Scottish hospital in 1991 for HF, MI or the four most common types of cancer specific to men and women were identified, and 5-year survival rates compared

MI: myocardial infarction

Il trattamento dello scompenso ha quindi tre obiettivi principali: ridurre la mortalità, ridurre le ospedalizzazioni e migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da questa patologia.

### **Le terapie**

Il mercato dello scompenso cardiaco è costituito da principi attivi che sono indicati per il trattamento di più patologie cardio-vascolari, come ad esempio l'ipertensione:

- diuretici
- agenti beta-bloccanti
- antagonisti sistema renina angiotensina

L'evoluzione sfavorevole dello scompenso cardiaco cronico è legata alla sindrome neurormonale, che presenta due effetti contrapposti: da un lato stimola i sistemi RAAS e SNS che, perdendo il significato fisiologico compensatorio, assumono un impatto prognostico negativo, dall'altro stimola il sistema delle chinine e dei peptidi natriuretici che mantiene nel tempo un ruolo favorevole.

In questo senso, è apparso razionale perseguire contemporaneamente la demodulazione dei sistemi RAAS e SNS e il potenziamento del sistema dei peptidi natriuretici, allo scopo di ottenere un'azione più completa sulla sindrome neurormonale e un ulteriore miglioramento prognostico [Volpe M et al., 2016]. Tuttavia, nel corso degli anni, i ripetuti tentativi di potenziamento del sistema dei peptidi natriuretici con modalità differenti non si sono rivelati efficaci o sicuri.

### **Una nuova tecnologia farmaceutica**

In questo contesto, si è approcciata alla nuova classe degli ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor), di cui Sacubitril/valsartan è il capostipite, che presenta un approccio simultaneo di antagonismo recettoriale dell'angiotensina II (che agisce sul sistema RAAS) e di inibizione della neprilisina (enzima che stimola tutti i sistemi neurormonali – RAAS e chinine/peptidi natriuretici), attraverso un complesso cristallino composto da Sacubitril (AHU377) – pro-farmaco trasformato via esterasi in LBQ657, un inibitore altamente selettivo della neprilisina – e da Valsartan, bloccante selettivo del recettore AT1 dell'angiotensina II, rilasciati in rapporto molare 1:1.

Nello specifico, i peptidi natriuretici esercitano i loro effetti mediante l'attivazione dei recettori di tipo A e B legati alla membrana, entrambi accoppiati all'enzima guanilil-ciclastasi, causando un aumento delle concentrazioni del secondo messaggero, guanosina monofosfato ciclica (cGMP), favorendo di conseguenza vasodilatazione, natriuresi e diuresi, aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso ematico renale, inibizione del rilascio di renina e di aldosterone, riduzione dell'attività simpatica ed effetti antiipertrofici e antifibrotici.

Dall'altra parte l'attivazione inappropriata del RAAS provoca vasocostrizione, ritenzione di sodio e di fluidi, attivazione della crescita cellulare, proliferazione e, di conseguenza, rimodellamento cardiovascolare funzionalmente negativo. Questi effetti dannosi, cardiovascolari e renali dell'angiotensina II, sono però inibiti dal Valsartan mediante il blocco selettivo del recettore AT1 che incrementa gli effetti favorevoli dell'interazione tra angiotensina II e recettore AT2 e inibisce anche il rilascio di aldosterone dipendente dall'angiotensina II [Volpe et al., 2016].

L'obiettivo del trattamento dello scompenso cardiaco cronico, come indicato nelle linee guida ESC 2016 è triplice: ritardare la morte per cause cardiovascolari, ridurre le ospedalizzazioni e migliorare la qualità di vita dei pazienti (Ponikowski P et al, 2016).

Diversi studi clinici condotti con Sacubitril/valsartan hanno dimostrato che la terapia soddisfa questi obiettivi.

Lo studio registrativo PARADIGM-HF, il più ampio mai condotto in pazienti con scompenso cardiaco (8.422 pazienti), Sacubitril/valsartan ha dimostrato di ritardare la morte per cause cardiovascolari o la prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco vs enalapril. Si ricorda che la superiorità di Sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril è risultata così importante e il rilievo clinico tanto elevato che lo studio è stato interrotto prima del termine previsto [McMurray et al., New England Medical Journal 2014].

Nelle esperienze successive, Sacubitril/valsartan non solo ha confermato questi risultati di efficacia, ma ha inoltre dimostrato di:

- contrastare il rimodellamento cardiaco (studi PROVE-HF ed EVALUATE), che ricordiamo essere l'insieme di modificazioni cardiache funzionali e strutturali caratteristiche dello scompenso cardiaco con evoluzione prognostica sfavorevole [Januzzi et al, 2019; Desai A et al., 2019]
- ridurre la vulnerabilità dei pazienti (ossia ridurre le ospedalizzazioni sia entro i primi 30 giorni dalla dimissione che successivamente) iniziando il trattamento durante l'ospedalizzazione (studi TRANSITION e PIONEER) [Wachter R et al, 2019; Velazquez EJ, 2019]. L'avviare il trattamento già all'interno della struttura ospedaliera ha l'ulteriore risvolto positivo di incrementare l'aderenza, indipendentemente dal tipo di trattamento farmacologico, come dimostrato dallo studio IMPACT e dai dati dell'ESC Registry [Gattis et al. 2004; Maggioni AP et al Eur J Heart Fail 2013];
- essere efficace e ben tollerato indipendentemente dal trattamento di base, anche nei pazienti ACEi/ARB naive (studi TRANSITION e PIONEER) [Wachter R et al, 2019; Velazquez EJ, 2019];
- essere efficace e ben tollerato sia nei pazienti con diagnosi pre-esistente di scompenso cardiaco, sia nei pazienti di nuova diagnosi (pazienti de novo) [Wachter R et al, 2019; Velazquez EJ, 2019]

Non meno importante, gli studi in un setting di *real world* italiano (28 studi che hanno coinvolto 2.250 pazienti trattati con Sacubitril/valsartan ) hanno inoltre dimostrato, da una parte, che la popolazione inclusa nello studio registrativo PARADIGM rispecchia per età e caratteristiche al basale (i.e. presenza di comorbidità) quella che viene ad oggi trattata nella pratica clinica e dall'altra, l'ampliamento dell'efficacia e della tollerabilità in setting specifici di popolazione (pazienti più anziani, pazienti con scompenso cardiaco avanzato, pazienti con comorbidità multiple).

Le informazioni di efficacia e sicurezza disponibili non sono però sufficienti per capire il valore e la sostenibilità di una terapia. Per questo motivo è necessario sviluppare dei modelli di valutazione economico sanitari al fine di determinare se gli effetti prodotti da Sacubitril/valsartan sono adeguati al suo impatto economico e fornire informazioni essenziali ai decisori sanitari per ottimizzarne l'utilizzo e massimare la gestione dei pazienti con scompenso cardiaco.

### **Cenni di Economia Sanitaria**

Uno dei principali problemi dei sistemi sanitari pubblici e privati riguarda il reperimento e l'allocazione delle risorse necessarie per la prevenzione e il trattamento delle patologie della popolazione assistita (Health Technology Assessment. Principi, concetti, strumenti operativi. L. Mantovani et al 2011).

Negli ultimi decenni, in quasi tutti i paesi industrializzati, la spesa sanitaria ha avuto una crescita maggiore rispetto a quella del prodotto interno lordo (PIL). Un recente rapporto dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE) ha mostrato una crescita del 4% annuo della spesa sanitaria rispetto al PIL. Le cause che hanno determinato questa tendenza sono varie e vanno dal progressivo invecchiamento della popolazione sino all'aumento delle aspettative di salute della popolazione.

Finora, le soluzioni tentate per contenere tale spesa, sia in Europa sia negli Stati Uniti, si sono concentrate sugli aspetti economici del problema, attraverso la riduzione del costo unitario delle prestazioni e la razionalizzazione dell'offerta di prestazioni sanitarie, cercando di limitare l'accesso del paziente a servizi ritenuti "a priori" inutili o ridondanti. In entrambi i casi non si sono ottenuti risultati significativi. Invece, tali condizioni hanno incrementato la necessità di avere solidi e validi criteri per poter effettuare la miglior scelta tra le diverse tecnologie sanitarie al fine di massimizzare l'utilità delle risorse disponibili. Per compiere tali decisioni, le valutazioni cliniche delle tecnologie sanitarie sono sempre più spesso accompagnate da

valutazioni economiche, al fine di poter confrontare le diverse opzioni sulla base sia dei loro outcome (clinici e non) sia dei loro costi.

#### Valutazioni economiche in sanità

Le valutazioni economiche condotte in settori come la sanità, dove la massimizzazione dell'utilità pubblica con le risorse limitate disponibili è l'obiettivo principale, hanno la funzione di informare chi è deputato a operare delle scelte (medici, amministratori, farmacisti, ecc.) circa gli effetti e i costi derivanti dall'impiego di un determinato intervento terapeutico (ad esempio un intervento chirurgico) rispetto ad un altro. In generale l'economia sanitaria si occupa di svolgere tali valutazioni e fornire le informazioni necessarie a prendere decisioni basate sulle evidenze cliniche e gli aspetti economici; tali valutazioni possono essere applicate a tutti i possibili interventi sanitari (farmaci, programmi di screening, piani di vaccinazione, interventi chirurgici, ecc.).

Quindi per valutare la migliore allocazione delle risorse si fa la valutazione economica (farmacoeconomia), che confronta i costi e l'efficacia di due o più alternative cliniche: fornisce il valore delle risorse aggiuntive investite in un certo trattamento. Destinare una risorsa a uno specifico uso significa sottrarla a qualunque altro impiego alternativo: avremo un uso efficiente delle risorse quando saremo riusciti a massimizzare i benefici, minimizzando i costi.

Gli obiettivi della farmacoeconomia sono quindi

- 1) Dimostrare il valore di un prodotto per ottenere il rimborso a livello nazionale e garantire le cure alla popolazione assistita
- 2) Creare e dimostrare evidenza del valore di un prodotto per mantenerlo e sostenerlo sul mercato, a livello nazionale e regionale pianificando e disegnando modelli e studi che aiutino a sostenere il valore del prodotto in tutto il suo ciclo di vita

La valutazione economica è un rapporto tra le differenze di costo di due o più trattamenti con le differenze di efficacia clinica il cui risultato viene espresso, ad esempio, in termini di costo per anno di vita salvato.

Gli effetti e i costi dei trattamenti analizzati possono essere distinti in 3 principali categorie: diretti, indiretti ed intangibili.

1. *Effetti e costi diretti*: sono direttamente imputabili alla malattia e alla sua gestione. In particolare tra i costi diretti si possono annoverare quelli per il trattamento farmacologico, quelli delle ospedalizzazioni, delle terapie riabilitative, le spese per le visite mediche, ecc. Un'ulteriore classificazione può essere fatta tra i costi sanitari, che sono di carattere prettamente sanitario (es. costo dei farmaci) e i costi non sanitari, che sono sempre direttamente imputabili all'intervento in esame ma non sono di carattere sanitario (es. costi di trasporto del paziente per raggiungere l'ospedale). Gli effetti diretti sono a loro volta quelli che si possono attribuire direttamente alla gestione (cura) di una determinata malattia. Essi possono essere misurati in termini di: variazioni di parametri clinici, come il livello di colesterolo nel plasma o la pressione arteriosa, diminuzione della probabilità che accadano determinati eventi indesiderati, quali lo sviluppo di uno scompenso cardiaco o di un infarto del miocardio, oppure conseguenze cosiddette finali, quali la mortalità (vite salvate) o l'aspettativa di vita in anni (quantità di vita).
2. *Effetti e costi indiretti*: sono generalmente intesi come tutto ciò che è legato alla capacità produttiva dei soggetti coinvolti, la cui perdita (nel caso di costi) o il guadagno (nel caso degli effetti) è causata dalla malattia e/o dall'intervento praticato. La quantificazione dei costi e degli effetti indiretti è complessa e spesso difficile da ottenere. Ci sono almeno due metodi che possono essere utilizzati per quantificare i costi indiretti: 1) lo "human capital approach" e 2) il "friction cost method". Inoltre bisogna considerare che i costi indiretti non possono fornire un resoconto completo degli effetti della malattia. Ad esempio, soggetti malati che vanno ugualmente a lavorare potrebbero riportare una produttività ridotta a causa della loro malattia. Inoltre, all'interno dei costi indiretti bisogna considerare la perdita di produttività legata anche all'assistenza fornita da un parente o un amico per la gestione della malattia di un soggetto.

3. *Effetti e costi intangibili*: fanno riferimento ad aspetti psicologici determinati da un determinato stato di salute e/o dalle modalità di trattamento impiegate o impiegabili. Aspetti come ansia, stress, dolore causati da una determinata malattia, incidono sulla qualità di vita degli individui coinvolti. Inoltre le terapie stesse possono avere un'influenza negativa sulla qualità della vita dei pazienti: si pensi, ad esempio, a trattamenti come la chemioterapia o la colectomia, che possono prolungare la vita dei pazienti, ma con possibili peggioramenti sulla loro qualità della vita.

Una valutazione economico-sanitaria può essere condotta da diversi punti di vista, il più ampio dei quali è quello della società, in quanto include contemporaneamente il punto di vista di del paziente, del terzo pagante e dell'erogatore di servizi. In Italia, il punto di vista maggiormente adottato è quello del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Gli strumenti per le valutazioni economico sanitarie sono:

- 1) La analisi di costo efficacia o costo utilità che valutano il costo di un intervento sanitario in rapporto alla sua efficacia.

Queste valutazioni prevedono che le differenze di costo fra le alternative vengano poste al numeratore del nostro rapporto.

Quello che differenzia le analisi è la misurazione dell'efficacia che potrà essere espressa come:

- unità naturali (anni di vita guadagnati, eventi evitati, ecc.) e in questo caso avremo la Analisi Costo-Efficacia (Cost-Effectiveness Analysis, CEA). I risultati saranno espressi, ad esempio, come costo per anno di vita salvato

Quando si ha la pari efficacia fra le due alternative avremo le analisi di minimizzazione dei costi (Cost-Minimization Analysis, CMA) che confronta solo i costi delle stesse e viene spesso considerata un sottoinsieme della CEA

- anni di vita pesati per la qualità di vita dei pazienti (Qualità Adjusted Life Years, QALYs) e avremo la Analisi Costo-Utilità (Cost-Utility Analysis, CUA). In questo caso i risultati sono espressi come costo per QALYs.

Il riconoscimento della "qualità della vita" come parametro di salute è da attribuirsi al cambiamento che è avvenuto negli ultimi decenni circa il modo di concepire la "salute". Essa non è più intesa come semplice condizione dell'essere "vivo", o dell'essere "senza malattia", piuttosto ha a che fare con aspetti legati a un più globale benessere di tipo psico-fisico degli individui. A oggi la qualità di vita è diventato un parametro chiave nelle valutazioni economiche sanitarie e l'utilizzo di outcome basati sulla quantità e qualità di vita come il Quality Adjusted Life Year (QALY) sono raccomandati dalle agenzie nazionale di valutazione delle tecnologie sanitarie, ad esempio il National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Il parametro che valuta il risultato di un CEA/CUA è l'ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio):

$$ICER = (C1 - C0) / (E1 - E0)$$

Il risultato è espresso in ICER (incremental cost-effectiveness ratios) da confrontare con un valore soglia di disponibilità a pagare per costo/QALY.

L'ICER rappresenta l'incremento di costo necessario a ottenere l'incremento di un'unità di efficacia (es. anno di vita guadagnato, caso di scompenso evitato). L'ICER può essere meglio compreso servendosi del piano di costo-efficacia (Figura 3).

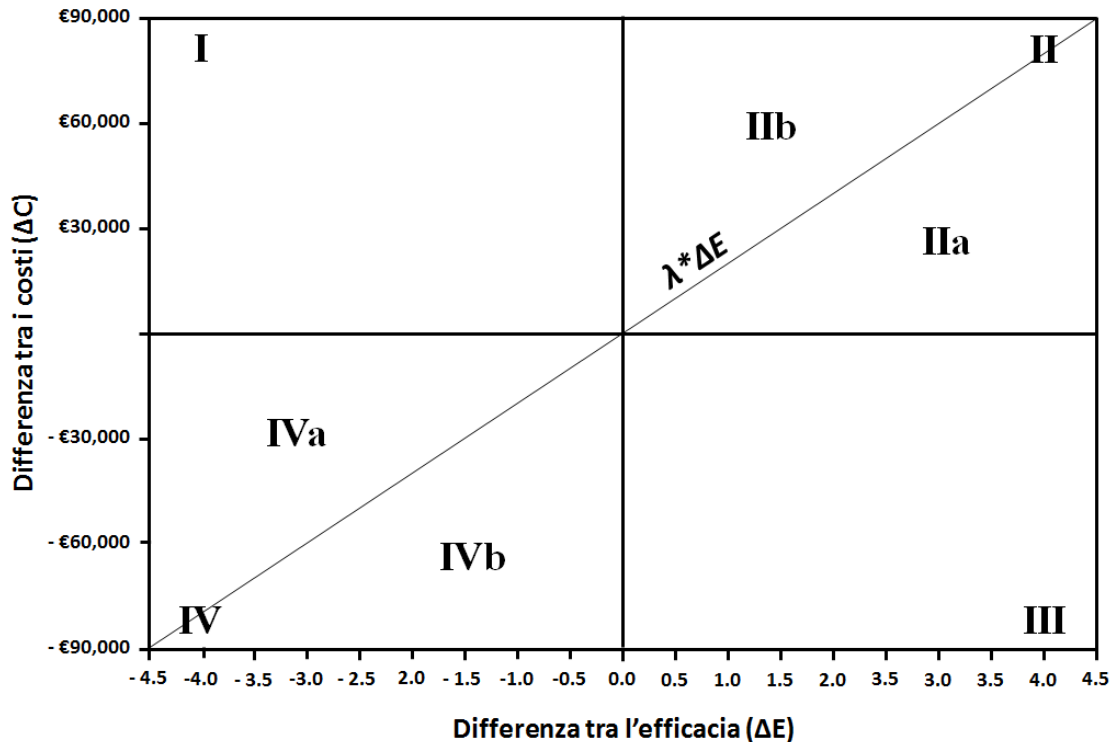
Un ICER compreso tra £ 25.000 – 40.000 per QALY (pari a circa 40-50k€/QALY) è ritenuto un valore accettabile per il NICE, e quindi il nuovo trattamento farmacologico risulta costo-efficace.

La robustezza dei risultati della valutazione economica si fa con l'analisi di sensibilità, ovvero tutti i parametri usati per il calcolo dei costi e dell'efficacia vengono fatti variare. Analisi univariata,



modificando un parametro per volta, o multivariata, modificando più parametri contemporaneamente. Lo studio sarà definito “robusto” se le sue conclusioni non vengono sostanzialmente modificate da tali variazioni.

Figura 3. Piano di costo-efficacia



Legenda Figura 3. Il piano è un diagramma in cui sull'asse delle ordinate è riportata la differenza dei costi tra i due interventi sanitari considerati, mentre sull'asse delle ascisse è riportata la differenza in termini di efficacia. Questi due assi dividono lo spazio in 4 quadranti. Il primo quadrante (I) rappresenta la situazione in cui il trattamento 1 (es. il nuovo trattamento farmacologico) è più efficace e meno costoso rispetto al trattamento 2 (es. trattamento farmacologico già utilizzato), in questo caso il trattamento 1 si definisce “Dominante” perché è in una situazione di assoluta superiorità nei confronti dell'altro intervento. Il terzo quadrante (III) rappresenta la situazione in cui il trattamento 1 è meno efficace e più costoso rispetto al trattamento 2, in questo caso si dice che il trattamento 1 è “Dominato” perché vi è una situazione di assoluta inferiorità nei confronti dell'altro intervento. Nell'origine degli assi riportati sul piano di costo efficacia (il punto di equivalenza tra i 2 interventi considerati, sia in termini di efficacia che di costi), passa la retta  $\Delta C = \lambda * \Delta E$  che divide i quadranti I e III. Questa retta rappresenta la soglia di accettabilità che indica se un intervento è costo-efficace o no. La pendenza di questa retta cambia in funzione della disponibilità a pagare del decisore sanitario ( $\lambda$ ) e aumenta dall'aumentare di quanto si è disposti a pagare per l'incremento di unità di efficacia. Nel quadrante II il trattamento 1 è considerato costo-efficace se l'incremento di efficacia è ottenuto tramite un incremento di costo considerato sostenibile da parte del decisore sanitario, ovvero l'ICER <  $\lambda$  (IIa). Invece nel caso in cui l'ICER  $\geq \lambda$  (IIb) l'intervento 1 pur essendo più efficace non è costo-efficace. Al contrario nel caso del quadrante III la questione deve essere valutata in base alla disponibilità di ridurre l'efficacia dell'intervento allo scopo di contenere i costi per erogarlo; quindi se l'ICER <  $\lambda$  (IVa) l'intervento 2 è il più costo-efficace, invece se l'ICER  $\geq \lambda$  (IVb) l'intervento 1 risulta essere il più costo-efficace perché pur essendo meno efficace presenta in proporzione una riduzione di prezzo molto più significativa della riduzione di efficacia.

Fonti dei dati per le valutazioni

La disponibilità di dati di buona qualità sull'efficacia degli interventi da confrontare è fondamentale per condurre un'accurata valutazione economico-sanitaria. Diverse fonti di dati sono potenzialmente disponibili per determinare l'efficacia di un intervento e tra queste gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) sono considerati quelle più accurate per valutare l'efficacia. Tuttavia, i risultati ottenuti sull'applicazione di un intervento nella pratica clinica di tutti i giorni spesso sono differenti da quelli

ottenuti attraverso un RCT per via delle differenze che ci possono essere tra un setting (selezione pazienti, esami diagnostici eseguiti, ecc.) usato per un RCT rispetto a quello che si ha quando un trattamento utilizzato in un qualsiasi ospedale ogni giorno.

Idealmente, all'interno delle valutazioni economico-sanitarie dovrebbero confluire i dati sull'efficacia nella reale pratica clinica, che non sono ricavabili dagli RCT. In alternativa, potrebbe valere la pena integrare i dati disponibili dagli RCT con quelli provenienti da altre fonti come ad esempio da studi di *real life*, revisioni sistematica della letteratura e sintesi delle evidenze come le meta-analisi o le network meta-analisi. L'uso di più fonti di dati può contribuire a combinare le diverse informazioni e superare i loro limiti individuali al fine di ottenere dati più completi e risultati più affidabili. Nel caso di questa analisi sono state utilizzati sia studi RCT sia studi di *real life*.

#### Modelli analitico decisionali

Come descritto, più valutazioni economico-sanitarie utilizzano dati provenienti da diversi studi/fonti per costruire modelli analitico decisionali che simulino la storia naturale di una malattia e valutino l'impatto di uno o più interventi su di essa al fine di eseguire analisi il più complete possibili.

I modelli decisionali riducono la complessità di un sistema pre definito in elementi essenziali per dare una rappresentazione semplificata della realtà. Una valutazione basata su modelli è definita come un confronto quantitativo strutturato di tecnologie sanitarie basato su prove scientificamente valide su costi e benefici. Questi modelli possono essere applicati a trattamenti medici, procedure chirurgiche o di screening e interventi di sanità pubblica. I risultati delle analisi basate su modelli sono quelli prima citati: i costi di una data tecnologia sanitaria, il guadagno in morbilità e mortalità (ad esempio, anni di vita e anni di vita aggiustati per la qualità [QALYs] guadagnati) e l'ICER.

Questo tipo di modello deve definire chiaramente il problema e il suo contesto. Ci devono essere prove che la storia naturale della malattia sia ben definita, insieme ai nodi in cui la storia naturale può cambiare, la popolazione in studio, le opzioni di trattamento disponibili, i risultati in termini di salute (sia clinici che relativi al paziente) e l'orizzonte temporale (che dovrebbe essere abbastanza lungo da catturare tutte le differenze rilevanti nei risultati tra le opzioni di trattamento). La prospettiva da cui viene eseguita l'analisi (società, assicurazione sanitaria, servizio sanitario nazionale, ecc.) deve anche essere chiaramente definita.

Uno dei vantaggi principali di questi modelli è la possibilità di stimare i costi e le conseguenze dei diversi interventi oltre l'orizzonte temporale considerato in un RCT. Inoltre, questo approccio consente di analizzare contemporaneamente i dati provenienti da diversi studi e di ottenere in questo modo delle valutazioni più complete ed applicabili a setting e popolazioni diverse. Gli alberi decisionali e i modelli di Markov (figura 5) sono esempi di questi modelli matematici che possono essere applicati a una qualsiasi delle tecniche di analisi economiche prima descritte (Mantovani, 2016)

- 2) Il modello di budget impact che valuta l'impatto della terapia sull'uso delle risorse e sui costi sanitari diretti nella prospettiva del SSN/SSR.

L'analisi di impatto sul budget (BIA) è un momento essenziale del processo di valutazione economica di una tecnologia sanitaria e, come tale, unitamente alla analisi di costo conseguenza (i.e. costo-efficacia/utilità/beneficio), viene sempre più frequentemente richiesta nel processo di approvazione e di inserimento nei prontuari esistenti a livello nazionale e locale

Valuta le implicazioni economiche dell'adozione e diffusione di un trattamento in uno specifico contesto. Gli unici benefici considerati sono i potenziali risparmi sul budget (es. eventi evitati) e misura la spesa totale relativa a scenari di trattamento. La BIA riporta i costi per ogni anno in cui si manifestano e tipicamente riguarda i costi in un periodo di tempo breve

La componente essenziale della struttura di valutazione di un'analisi di impatto sul budget è la descrizione della condizione di salute, compreso il suo trattamento e le conseguenze.

Questa analisi non è un'alternativa alla costo-efficacia

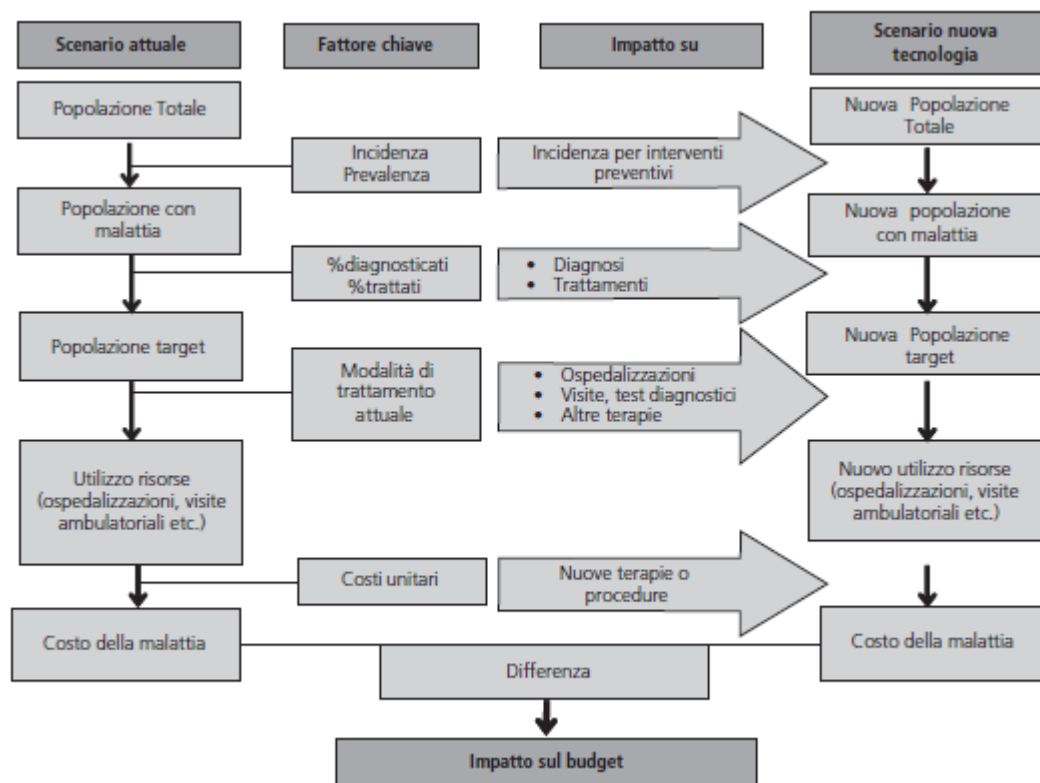
La tecnologia di interesse dovrebbe essere descritta con sufficiente dettaglio così da differenziarla dalle opzioni di scelta alternative e in modo da definire il contesto di studio. Le informazioni dovrebbero riguardare le caratteristiche tecniche, lo stato regolatorio/normativo e la specifica applicazione che viene esplorata come parte della valutazione complessiva (es. indicazione del trattamento, uso prevedibile, utilità, posizionamento e contesto d'uso).

Una determinante chiave di costi o risparmi conseguenti all'introduzione sul mercato di una nuova tecnologia è rappresentato dalla dimensione della popolazione assistita che richiederà accesso alla nuova terapia, ovvero dai pazienti che ci si attende vengano diagnosticati e trattati per una determinata condizione di salute e che possiedono i requisiti di eleggibilità al nuovo trattamento. L'eleggibilità al trattamento è definita sulla base delle indicazioni registrate e/o solo sulla base delle indicazioni rimborsate, secondo quanto eventualmente disposto dalla autorità sanitaria nazionale o regionale. La popolazione da considerare in una BIA quindi dovrebbe essere composta da tutti i pazienti a cui potrebbe essere offerto il trattamento nell'intervallo di tempo considerato. La BIA infatti, si focalizza sull'impatto determinato dall'uso di una nuova terapia, in una ben definita condizione di salute e in una precisa popolazione eleggibile o target. Quindi è essenziale una completa e dettagliata descrizione della condizione patologica, il trattamento corrente e le conseguenze a esso associate.

Il processo di quantificazione economica è composto di 3 passaggi fondamentali: identificazione delle risorse il cui uso potrebbe subire modifiche, stima della dimensione dei cambiamenti, determinazione del costo rilevante riferibile ai cambiamenti. Questa attività deve essere condotta coerentemente con la prospettiva di analisi scelta.

Essendo comunemente l'ente sanitario pubblico il destinatario delle informazioni di una BIA è buona norma considerare in particolar modo i costi sanitari diretti ma anche, qualora appropriato per rilevanza o per interlocutore, anche tutti gli altri costi direttamente associabili alla condizione alla quale l'intervento terapeutico è mirato.

Figura 4: Schema riassuntivo di un'analisi di budget impact



## Obiettivo del dottorato di ricerca

1. Sviluppare un modello analitico decisionale per eseguire una valutazione economico-sanitaria è stata condotta con lo scopo di esaminare il profilo di costo-efficacia di Sacubitril/valsartan (in combinazione con la terapia standard), in confronto ad Enalapril (in combinazione con la terapia standard), nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con frazione d'eiezione ridotta in Italia.
2. Sviluppare un modello di impatto sul budget al fine di valutare l'impatto finanziario sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano legato all'utilizzo di Sacubitril/valsartan come terapia per lo scompenso cardiaco nei pazienti di classe NYHA II e III con frazione di eiezione ridotta ( $FE < 35\%$ ).

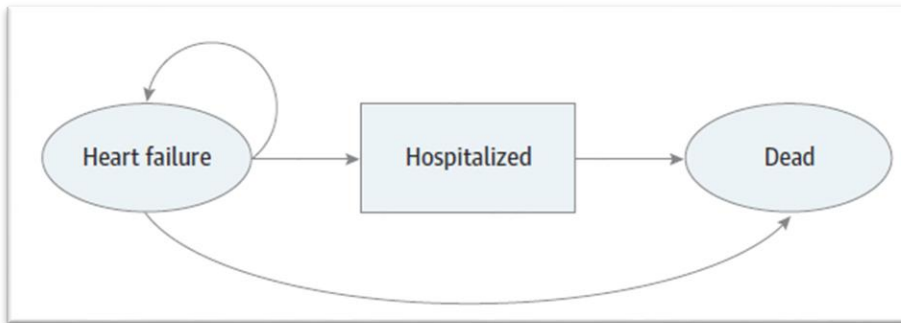
## 2. Metodi

### 1. Analisi di costo-efficacia

#### Modello di analisi di costo-efficacia

È stato sviluppato un modello decisionale di Markov (figura 5) per predire gli effetti delle due opzioni di trattamento a confronto, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con frazione d'eiezione ridotta, in termini di mortalità (cardiovascolare e per tutte le cause), ospedalizzazioni e qualità di vita.

Figura 5: Modello di Markov



In linea con il disegno dello studio (PARADIGM-HF) e dei principali *outcome* valutati, il modello ha previsto che a cadenza mensile il paziente potesse: sopravvivere senza alcuna complicanza, incorrere in un ricovero o andare incontro al decesso.

I benefici clinici attesi dall'utilizzo di Sacubitril/valsartan sono stati tradotti in utilità e consumo di risorse e confrontati con quelli ottenibili nei pazienti in terapia con ACEi (Enalapril). I risultati sono stati espressi come Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER), per anni di vita guadagnati (Life-Year, LY) e per anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità (Quality-Adjusted Life-Year, QALY), ospedalizzazioni (cardiovascolari e per tutte le cause) e morti evitate. L'analisi è stata condotta utilizzando l'orizzonte temporale "*lifetime*".

#### Dati

Il modello è stato adattato utilizzando dati riferibili a una coorte di pazienti, specifica per il contesto italiano, ottenuti da studi di "*real life*" e successivamente sottoposti ad una validazione da parte di esperti clinici. Le caratteristiche dei soggetti al *baseline* sono state sintetizzate nelle tabelle seguenti (Tabelle 1-5).

Tabella 1: Caratteristiche demografiche della popolazione

Descrizione	Input	Fonte di riferimento
Età media (anni)	71,8	Pinto 2019
% Femmine	24,4%	Pinto 2019
Regione		
% Nord America	0%	
% America Latina	0%	
% Europa occidentale	100%	Assunto condiviso e validato da esperti clinici
% Europa Centrala	0%	
% Asia-Pacifico	0%	
Razza		
% Bianchi	100%	Assunto condiviso e validato da esperti clinici
% Neri	0%	
% Asiatici	0%	
% Altro	0%	

<sup>1</sup> Pinto G, Tondi L, Gemma M, De Marco A, Silipigni C, Spoladore R, Margonato A, Fragasso G. Real-Life Indications to Sacubitril/valsartan Treatment in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. J Cardiovasc Pharmacol. 2019 May; 73(5):301-306

Tabella 2: Caratteristiche cliniche

Descrizione	Input	Fonte di riferimento
% NYHA I	0%	Pinto 2019
% NYHA II	64,1%	Pinto 2019
% NYHA III	30,8%	Pinto 2019
%NYHA IV	5,1%	Pinto 2019
LVEF (%) (media)	29,0 (5,0)	Pinto 2019
SBP (mmHg) (media)	128,9 (12.6)	Pinto 2019
Battiti al minuto (bpm) (media)	72,3 (10.7)	Pinto 2019
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) (media)	59,3 (25,0)	Pinto 2019
NT-proBNP (ng/L) (media)	3383,0 (6227,0)	Pinto 2019
Sodio (mmol/L) (media)	141,5	3
Potassio (mmol/L) (media)	4,5	3
Durata QRS (ms)(media)	117,4	3
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (media)	27,0	2

New York Heart Association (NYHA); Left ventricular ejection fraction (LVEF); Systolic Blood Pressure (SBP); Body Mass Index (BMI).

<sup>1</sup> Pinto G, Tondi L, Gemma M, De Marco A, Silipigni C, Spoladore R, Margonato A, Fragasso G. Real-Life Indications to Sacubitril/valsartan Treatment in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019 May;73(5):301-306.

<sup>2</sup> Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):473-81. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161.

<sup>3</sup> Default model setting

Tabella 3: Co-morbidità

Descrizione	Input	Fonte di riferimento
<b>% Diabete</b>	<b>34,9%</b>	Pinto 2019
<b>% Ipertensione</b>	<b>62,8%</b>	Pinto 2019

<sup>1</sup> Pinto G, Tondi L, Gemma M, De Marco A, Silipigni C, Spoladore R, Margonato A, Fragasso G. Real-Life Indications to Sacubitril/valsartan Treatment in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019 May;73(5):301-306

Tabella 4: Terapia farmacologica precedentemente assunta

Descrizione	Input	Fonte di riferimento
% utilizzo prec.di ACEi	67,0%	1
% utilizzo prec di ARB	23,9%	1

ACE Inibitori (ACEi); Antagonista del recettore dell'angiotensina (ARB)

<sup>1</sup> Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013 Oct;15(10):1173-84. doi: 10.1093/eurjhf/hft134.

Tabella 5: Storia medica

Descrizione	Input	Fonte di riferimento
Tempo dalla diagnosi	30,0%	1
% ≤ 1 anno	38,5%	1
% 1-5 anni	31,5%	1
% > 5 anni	43,0%	2
% Malattia ischemica	55,8	2, Pinto 2019
% Fibrillazione atriale	0,4%	1
% Angina	4,6%	3
% Cancro	14,0%	1
% Fumatore	39,5%	Pinto 2019

<sup>1</sup> Default model setting

<sup>2</sup> Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013 Oct;15(10):1173-84. doi: 10.1093/eurjhf/hft134.

<sup>3</sup> Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. Eur J Heart Fail. 2016 Apr;18(4):402-10. doi: 10.1002/ehf.471. Epub 2016 Jan 11.

<sup>4</sup> Pinto G, Tondi L, Gemma M, De Marco A, Silipigni C, Spoladore R, Margonato A, Fragasso G. Real-Life Indications to Sacubitril/valsartan Treatment in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. J Cardiovasc Pharmacol. 2019 May;73(5):301-306

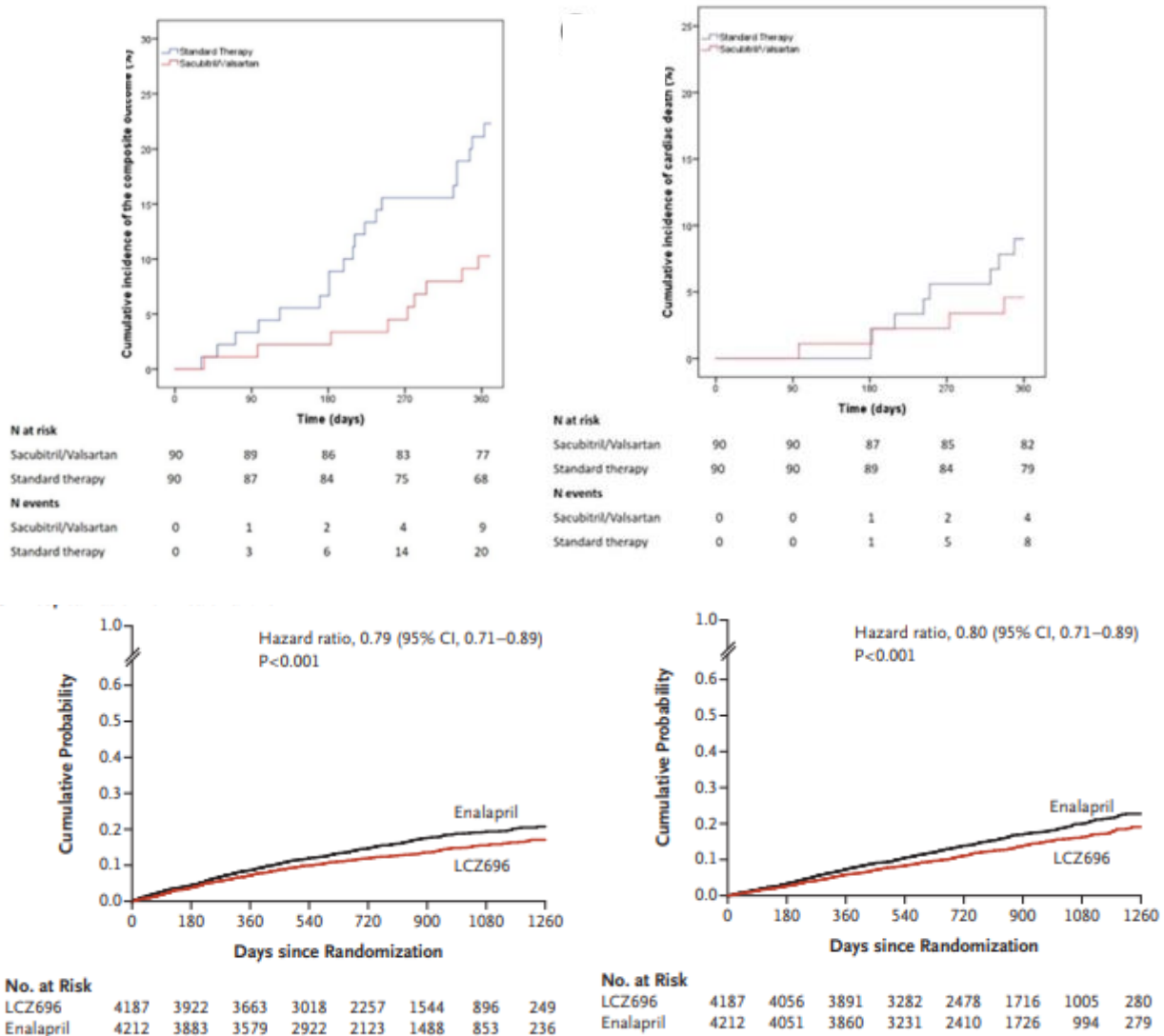
### Mortalità

I dati sulla riduzione del tasso di mortalità cardiovascolare (Figura 6) legato all'utilizzo di Sacubitril/valsartan è stato derivato dallo studio PARADIGM-HF, dove era riportato un HR (95%IC) = 0.81 (0.76–0.93). I dati sulla mortalità cardiovascolare annua per la terapia con ACE inibitori sono stati derivati dallo studio di Polito et al. e stimati nel 12.2% annuo. In questo studio è stato anche calcolato un HR relativo alla riduzione di mortalità utilizzando Sacubitril/valsartan (HR (95%CI) = 0.50 (0.09–2.66)), che è che migliorativo rispetto a quanto riportato nello studio PARADIGM-HF, ma che non è significativo per via della numerosità non sufficiente nello



studio di Polito per valutare questo outcome. [Polito et al. 2020 La mortalità dovuta a cause di natura non cardiovascolare è stata calcolata utilizzando i dati ISTAT di mortalità della popolazione generale italiana 2019 al netto delle morti per cause cardiovascolari.

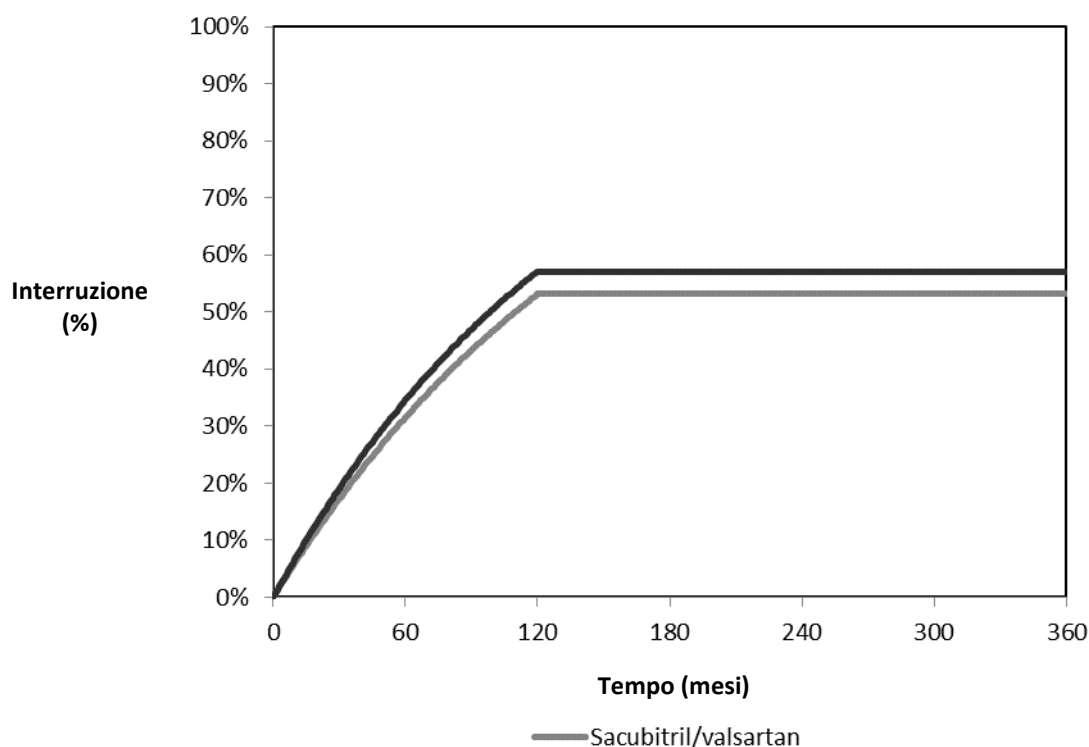
Figura 6: incidenza cumulativa sulle ri-ospedalizzazioni per peggioramento dello SC e mortalità cardiaca nello studio Polito del 2020 verso lo studio PARADIGM-HF, dove si nota in maniera evidente la differenza migliorativa delle curve nel primo studio rispetto a quello registrativo.



**Interruzione del trattamento**

Nell'analisi è stato ipotizzato che i pazienti potessero interrompere il trattamento con Sacubitril/valsartan e passare al trattamento con Enalapril (ACEi). Invece, per i pazienti che sospendevano il trattamento con ACEi, il modello prevedeva un passaggio al trattamento con ARB. Indipendentemente dalla terapia iniziale, nel modello è stato assunto che l'interruzione del trattamento si sarebbe potuta verificare solo nei primi 10 anni del periodo di simulazione (Figura 7).

Figura 7: Interruzione



### Ospedalizzazione

Sfruttando le prime evidenze Italiane derivanti dall'utilizzo *real life* di Sacubitril/valsartan, le probabilità annuali di ospedalizzazione per HF sono state derivate da questi dati *real life* italiani, con un'ipotesi di equivalenza nel tasso di ospedalizzazioni tra la terapia con ACE inibitori e quella con ARB. [Polito et al. 2020] Da uno studio condotto in Italia confrontando i soggetti trattati con Sacubitril/valsartan con una coorte storica di soggetti trattati con enalapril, appaiati per caratteristiche cliniche, è stato riportato un HR (95%IC) = 0.27 (0.08–0.94) per le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Una riduzione significativa di ospedalizzazioni è stata confermata anche da un altro studio italiano di Correale e colleghi che ha mostrato una riduzione dell'80% delle ospedalizzazioni per scompenso. Da una media (DS) di 0.93 (1.70) nel periodo pre Sacubitril/valsartan a 0.19 (0.70) nel periodo post Sacubitril/valsartan. [Correale 2019] In entrambi gli studi la riduzione di ospedalizzazione è superiore al 70% e maggiore rispetto a quanto riportato nel trial studio PARADIGM-HF. Questa riduzione delle ospedalizzazioni con Sacubitril/valsartan è stata applicata alla probabilità di ospedalizzazione annua per scompenso nei soggetti trattati con terapia standard nello studio di Polito e al. pari al 24.4% annuo. In questo modo la probabilità di ospedalizzazione annua di Sacubitril/valsartan è stata del 7.6%.

### Eventi avversi

Il modello considera cinque tipologie di eventi avversi:

- Ipotensione
- Tosse
- Angioedema
- Livelli di creatinina sierica elevati
- Livelli di potassio sierico elevati

Il rischio di eventi avversi è stato calcolato utilizzando il numero totale di ogni evento e la durata complessiva del periodo di esposizione ad uno dei due trattamenti (Sacubitril/valsartan o ACEi) registrata nel trial. Assumendo un rischio costante per tutto il periodo simulato, il dato riferibile ad un anno è stato convertito in probabilità mensile. Dal trial PARADIGM-HF la durata media di un evento di ipotensione e tosse è stata di 64.9 giorni e 73.3 giorni, rispettivamente. I dati riferibili agli eventi avversi sono presentati in Tabella 6.

Tabella 6: Eventi avversi<sup>1</sup>

<b>Ipotensione</b>	<b>Sacubitril/valsartan</b>	<b>ACEi</b>
Tasso annuale	0,063	0,042
Probabilità mensile	0,52%	0,35%
Durata media (giorni)	64,9	
<b>Tosse</b>	<b>Sacubitril/valsartan</b>	<b>ACEi</b>
Tasso annuale	0,051	0,065
Probabilità mensile	0,42%	0,54%
Durata media (giorni)	73,3	
<b>Angioedema</b>	<b>Sacubitril/valsartan</b>	<b>ACEi</b>
Tasso annuale	0,002	0,001
Probabilità mensile	0,02%	0,01%
<b>Livelli elevati di creatinina sierica</b>	<b>Sacubitril/valsartan</b>	<b>ACEi</b>
Tasso annuale	0,015	0,020
Probabilità mensile	0,12%	0,17%
<b>Livelli elevati di potassio sierico</b>	<b>Sacubitril/valsartan</b>	<b>ACEi</b>
Tasso annuale	0,072	0,079
Probabilità mensile	0,60%	0,66%

<sup>1</sup>McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.

### Utilità

Nella valutazione economica si è tenuto conto anche dell'impatto sulla qualità di vita dei trattamenti simulati, riportando tale impatto in termini di utilità, basato sui punteggi dell'EQ-5D. Per i soggetti simulati nel modello è stato assunto un valore di utilità al *baseline* pari a 0.78. Coerentemente con quanto riportato nel trial, al trattamento con Sacubitril/valsartan è stato associato un maggiore effetto positivo sull'utilità rispetto al trattamento con ACEi, corrispondente ad un incremento di 0.011. Tale beneficio sulla qualità di vita è imputabile alla riduzione del numero complessivo di ospedalizzazioni, alle differenze nel profilo di tollerabilità e al miglioramento dei sintomi.

### Costi

Coerentemente con la prospettiva d'analisi prescelta (Servizio Sanitario Nazionale, SSN), sono stati valorizzati i costi diretti sanitari attribuibili alle ospedalizzazioni, agli eventi avversi, alle visite mediche ad alle terapie farmacologiche. Sono stati esclusi dalla valutazione i costi indiretti.

È stato considerato un costo giornaliero per Sacubitril /vasartan di 3,71€, sulla base del prezzo ex-factory e degli scosti previsti. (Tabella 7)

Tabella 7: Costo della terapia primaria

Terapia	Costo	Fonte di riferimento
Costo giornaliero di sacubitril/valsartan	€ 3,71	Novartis Italia
Costo giornaliero di enalapril	€ 0,19	AIFA <sup>1</sup>
Costo giornaliero di losartan	€ 0,33	AIFA <sup>2</sup>
Costo mensile di sacubitril/valsartan	€ 112,92	Calcolato
Costo mensile di enalapril	€ 5,68	Calcolato
Costo mensile di losartan	€ 10,10	Calcolato

<sup>1</sup> McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30.

<sup>2</sup> Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010 Oct;12(10):1076-84. doi: 10.1093/eurjhf/hfq154. Epub 2010 Aug 29.

Il costo mensile del trattamento con Enalapril o Losartan è stato basato rispettivamente su una dose media giornaliera di 18.9 mg (ricavata dal trial PARADIGM-HF) ed una dose target di 100 mg. (Tabella 9)

Il costo medio per ospedalizzazione per scompenso cardiaco è stato ricavato da un'analisi condotta sui pazienti trattati con Sacubitril/valsartan in Italia e stimato pari a € 5.052,86. (Data on file) (Tabella 8).

Tabella 8: Ospedalizzazioni<sup>1</sup>

Ospedalizzazione	Prezzo medio per ospedalizzazione	Ref
Ospedalizzazione per Scompenso cardiaco	€ 5.052,86	1

<sup>1</sup> Data on file Novartis analisi RS Fondazione ricerca e salute

Il costo degli eventi avversi è stato stimato combinando i dati di incidenza di ogni evento riportati nel trial e il corrispettivo costo di gestione, in termini di terapie farmacologiche ed altre risorse richieste. (Tabella 9)

Tabella 9: Costo degli eventi avversi

Descrizione	Input	Fonte di riferimento
Ipotensione	€ 30,00	Assunto condiviso e validato da esperti clinici
Tosse	€ 35,59	Assunto condiviso e validato da esperti clinici
Angioedema (Lieve-60%)	€ 43,84	Assunto condiviso e validato da esperti clinici
Angioedema (Severo-40%)	€ 354,29	Assunto condiviso e validato da esperti clinici
Livelli elevati di creatinina sierica	€ 43,90	Assunto condiviso e validato da esperti clinici
Livelli elevati di potassio sierico	€ 43,90	Assunto condiviso e validato da esperti clinici

Per ogni evento d'ipotensione è stato considerato un costo corrispondente a due visite dal medico di medicina generale, per i pazienti con tosse invece, il costo di una visita e un esame del sangue.

Per assegnare il controvalore economico a ciascun episodio di angioedema è stato calcolato un costo medio ponderato, sulla base del grado di severità dell'evento. È stato ipotizzato che per i pazienti con angioedema grave (40%) fossero necessarie una visita al pronto soccorso, una visita dal medico di medicina generale ed una terapia a base di glucocorticoidi, mentre per i soggetti con angioedema di grado lieve (60%), due visite ambulatoriali ed una terapia a base di antistaminici. Per i pazienti con elevati livelli di creatinina o potassio sierico sono state considerate solo 2 visite ambulatoriali (Tabella 9).

Nel modello è stato considerato anche il costo corrispondente al periodo di titolazione. Sono state valorizzate 2 visite ambulatoriali, per un costo complessivo di € 41.60

La stessa terapia di background è stata considerata per tutti i pazienti, indipendentemente dal braccio di trattamento. Il costo mensile della terapia di background è stata ottenuta da un'analisi condotta sui pazienti trattati con Sacubitril/valsartan in Italia che ha stimato un costo medio di € 120.17 al mese (Data on file).

All'interno di questa analisi sono stati stimati anche i costi associati alle altre risorse sanitarie (visite, esami diagnostici, esami di laboratorio, etc.) associati ai pazienti con scompenso cardiaco. Dall'analisi è stato

ricavato un costo medio mensile per altre risorse sanitarie pari a €35.08. Costi ed effetti sono stati scontati del 3,0% per anno.

Analisi di sensibilità

Per verificare la robustezza dell'analisi e determinare l'impatto delle variabili sui risultati finali sono state condotte delle analisi di sensibilità deterministiche.

Ogni parametro è stato fatto variare, considerando una dimensione relativa dell'intervallo di confidenza al 95% ed i valori degli ICER ottenuti sono stati ordinati in ordine decrescente (a seconda della loro influenza sui risultati) su un diagramma Tornado.

Per caratterizzare l'incertezza legata ai parametri, è stata condotta anche un'analisi di sensibilità probabilistica basata sul metodo Monte-Carlo, in cui sono state eseguite 10.000 simulazioni. I risultati delle analisi sono stati presentati attraverso la curva di accettabilità di costo-efficacia, con la quale è stata stimata la probabilità di Sacubitril/valsartan di essere il trattamento costo-efficace al variare della soglia di accettabilità.

## **2. Analisi di impatto sul budget**

### Descrizione dell'analisi di impatto sul budget

L'analisi di impatto sul budget (BIA) consente di ottenere stime sulla sostenibilità economica delle tecnologie sanitarie. L'analisi qui descritta ha l'obiettivo di valutare l'impatto finanziario sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano legato all'utilizzo di Sacubitril/valsartan come terapia per lo scompenso cardiaco nei pazienti di classe NYHA II e III con frazione di eiezione ridotta ( $FE < 35\%$ ).

Il modello stima il pool di pazienti target, cioè coloro a cui potenzialmente potrebbe essere prescritto il farmaco, per i prossimi tre anni a partire dal 2021. Il bacino target è poi suddiviso fra le opzioni terapeutiche attualmente a disposizione. Nello scenario 1 l'utilizzo di Sacubitril/valsartan è pari alla crescita attualmente prevista in Italia e viene comparato ad uno Scenario 2, in cui viene simulato l'utilizzo di Sacubitril/valsartan in caso di rimozione dell'attuale Piano Terapeutico, che prevede le modalità prescrittive.

Per ognuno dei due scenari sarà stimato un costo totale di trattamento e gestione eventi modificati dalle terapie incluse nella simulazione. Dal confronto fra il costo complessivo dei due scenari emerge l'impatto sul budget.

### Prospettiva dell'analisi di impatto sul budget

L'analisi è condotta secondo la prospettiva del SSN, considerando i soli costi sanitari diretti.

### Metodologia dell'analisi

Il modello utilizza un cost calculator approach andando a distinguere soggetti naive e prevalenti. Ogni anno viene stimato il pool di pazienti considerati eleggibili per gli anni in analisi.

L'utilizzo di questo approccio permette comunque di catturare i cambiamenti nel tempo della popolazione eleggibile al trattamento, della distribuzione dei diversi trattamenti, e il relativo impatto in termini di eventi sanitari e di mortalità.

### Alternative terapeutiche

Ai fini dell'analisi sono state considerate le seguenti alternative terapeutiche disponibili sul mercato: ACEi ed ARBs.

#### Orizzonte temporale

L'analisi considera un orizzonte temporale di tre anni a partire dal 2021.

#### Popolazione

Il modello prende in considerazione come popolazione eleggibile al trattamento con Sacubitril/valsartan è stata ottenuta considerando i criteri di selezione e le relative percentuali qui di seguito riportati:

- Pazienti con scompenso cardiaco cronico in trattamento: 90%
- Pazienti con scompenso cronico, classe NYHA II-III: 78,8%
- Pazienti con scompenso cronico a frazione di eiezione (FE) ridotta (< 35%): 40%
- Pazienti con scompenso cronico, classe NYHA da II-III e FE<35% non di nuova diagnosi: 90%.

Tali criteri portano ad identificare una coorte di 231.083 pazienti eleggibili all'anno 1 (Tabella 12).

Tabella 12 – Pazienti eleggibili al trattamento

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Fonte
<b>Popolazione</b>	<b>60.340.100</b>	<b>60.315.443</b>	<b>60.288.490</b>	Istat
<b>Prevalenza (%)</b>	1,5%	1,5%	1,5%	VIII Report Health Search; Database ARNO
<b>Pazienti con scompenso cardiaco cronico</b>	905.102	904.732	904.327	
<b>di cui con frazione d'eiezione ridotta (FE&lt;35%)</b>	40%	40%	40%	2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012.
<b>di cui classe NYHA II-III</b>	78,8%	78,8%	78,8%	Rivista SIMG, La gestione dei pazienti con scompenso cardiaco in Medicina Generale, 2010
<b>Pazienti in trattamento</b>	90,0%	90,0%	90,0%	Maggioni et al, 2007
<b>Pazienti non di nuova diagnosi</b>	90,0%	90,0%	90,0%	Maggioni et al., G Ital Cardiol 2014
<b>Pazienti eleggibili al trattamento con Sacubitril/valsartan</b>	<b>231.083</b>	<b>230.989</b>	<b>230.886</b>	

La tabella 13 esplicita per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato la distribuzione delle quote di mercato delle alternative terapeutiche nei diversi scenari simulati:

- Nello scenario 1, il primo anno è prevista una quota di mercato del 26,5% con 61.237 pazienti trattati, il secondo anno è prevista una quota del 28% con 64.677 pazienti trattati ed infine il terzo anno è prevista una quota di mercato pari al 29% e 66.957 pazienti trattati.
- Nello scenario 2, il primo anno è prevista una quota di mercato del 29% con 67.014 pazienti trattati, il secondo anno è prevista una quota del 32,4% con 74.840 pazienti trattati ed infine il 3 anno è prevista una quota di mercato con il 34,7% e 80.117 pazienti trattati.

I soggetti trattati con Sacubitril/valsartan vengono sottratti alla quota di pazienti trattati ACEi ed ARBs nello scenario senza Sacubitril/valsartan .

Per ogni anno, il dato di patient share comprende una quota di pazienti che escono dalla terapia con Sacubitril/valsartan (Drop Out) e una quota di pazienti che iniziano il trattamento con Sacubitril/valsartan (nuovi pazienti) mentre il resto dei soggetti in trattamento con Sacubitril/valsartan sono considerati “carry overs”.

La stima di budget tiene conto, inoltre, dei pazienti che muoiono nell' arco temporale considerato; per questi pazienti è stata calcolata una media di 182,5 giorni di trattamento in un anno.

Tabella 13 - Distribuzione delle quote di mercato nello scenario con e senza Sacubitril/valsartan

	Anno 1 % (N. pazienti)	Anno 2 % (N. pazienti)	Anno 3 % (N. pazienti)
<b>Scenario 1</b>			
<b>Sacubitril/valsartan</b>	26,5% (61.237)	28% (64.677)	29% (66.957)
<b>ACEi</b>	48,9% (112.954)	47,8% (110.482)	47,1% (108.816)
<b>ARBs</b>	24,6% (56.893)	24,2% (55.830)	23,9% (55.112)
<b>Scenario 2</b>			
<b>Sacubitril/valsartan</b>	29% (67.014)	32,4% (74.840)	34,7% (80.117)
<b>ACEi</b>	47,2% (109.141)	44,9% (103.598)	43,2% (99.835)
<b>ARBs</b>	23,8% (54.928)	22,8% (52.550)	22,1% (50.933)

#### *Stima dei costi del trattamento farmacologico e di altre risorse sanitarie*

I costi delle terapie sono stati stimati calcolando il costo medio per 28 giorni di terapia utilizzando il prezzo di riferimento SSN da liste di trasparenza per i farmaci equivalenti ed il prezzo netto per Sacubitril/valsartan al fine di rendere l'analisi coerente con i costi effettivi sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale (Tabella 14 e 15). Applicando un approccio conservativo, per la determinazione del prezzo degli ACEi e degli ARBs è stato considerato l'utilizzo di 1 dose giornaliera anche laddove dosaggi intermedi (es. 2,5mg) potrebbero essere assunti 2 volte al giorno.

Il costo degli ACEi e degli ARBs è stato determinato calcolando la media dei costi degli specifici farmaci ponderata per le relative market share per dosaggio [IQVIA].



Tabella 14 – Market share e costi ponderati per dosaggio ACEi ed ARBs

Gruppo	Molecola	Market share	Costo ponderato€
ACEi	ENALAPRIL MALEATO	10,6%	5,39
ACEi	LISINOPRIL DIIDRATO	3,8%	6,28
ACEi	PERINDOPRIL ERBUMINA (TERT-BUTILAMINA)	2,9%	6,66
ACEi	RAMIPRIL	76,6%	6,66
ACEi	ZOFENOPRIL CALCIO	5,1%	4,53
ACEi	PERINDOPRIL ARGININA	1,1%	8,89
ARBs	CANDESARTAN CILEXETIL	15,1%	8,15
ARBs	IRBESARTAN	14,6%	7,87
ARBs	LOSARTAN POTASSICO	12,9%	9,29
ARBs	OLMESARTAN MEDOXOMIL	24,3%	7,82
ARBs	TELMISARTAN	15,7%	5,11
ARBs	VALSARTAN	17,3%	7,32

Tabella 15 - Stima dei costi di trattamento

Alternativa terapeutica	Costo 28 giorni di trattamento	Costo (365,25gg)*	Fonte
Sacubitril/valsartan	€ 98,81	€1.099,16	Novartis
ACEi	€ 4,99	€ 47,23	AIFA
ARBs	€ 7,55	€ 71,48	<a href="https://www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza">https://www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza</a>

\*Per la stima dei costi farmaceutici si assume che tutti i pazienti inizino la terapia ad inizio dell'anno, che abbiano un'aderenza rispettivamente pari a 72,5% per gli ACEi/ARBs e 85,3% per Sacubitril/valsartan [Fondazione RES, data on file, 2020].

Le altre risorse sanitarie incluse nel modello sono state le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, gli accessi in PS, le terapie concomitanti e le altre risorse (visite, esami, etc.) consumati per la gestione dei pazienti target. L'impatto economico sulle ospedalizzazioni e l'accesso al PS è stato determinato sulla base della riduzione attesa dei ricoveri ed accessi in PS in confronto alle alternative disponibili mostrata da Sacubitril/valsartan in letteratura e nella pratica clinica in Italia.

Gli eventi così stimati sono stati moltiplicati per i costi di gestione di ogni evento utilizzando i costi riportati in letteratura in studi italiani. I costi delle terapie sono stati stimati utilizzando il prezzo di riferimento SSN per i farmaci equivalenti.

Tabella 16 - Stima dei costi unitari associati agli eventi considerati nell'analisi

	€	Fonte
<b>Ricovero per scompenso cardiaco</b>	€ 5.053	Fondazione RES, Analisi Real World Evidence (RWE) della popolazione con Scompenso cardiaco trattata con Sacubitril/valsartan , data on file, 2020.
<b>Farmaci concomitanti (non scompenso) per paziente/anno</b>	€ 1.442	
<b>Altre risorse sanitarie (visite e diagnostica)</b>	€ 421	
<b>Mortalità per tutte le cause</b>	€ 0	Cautelativamente non sono stati considerati questi costi
<b>Accesso in PS</b>	€ 500	Progetto Mattoni SSN - Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza (2007) - Selezione di IRDRG campo cardiovascolare

Il costo medio di accesso al PS è stato calcolato a partire dai dati del Progetto Mattoni SSN [Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza, 2007], tramite una selezione dei codici triage di PS di natura cardiovascolare.

Sono stati considerati i seguenti codici triage, classificati con il sistema IRDRG:

- Motivo della visita: arresto cardiaco, arresto respiratorio e shock;
- Procedure di monitoraggio e funzionalità cardiovascolari;
- Motivo della visita: insufficienza cardiaca congestizia e altre condizioni cardiache;
- Motivo della visita: infarto acuto del miocardio e aritmia.

È stato dunque desunto un costo medio per accesso, sulla base dei suddetti codici, equivalente a € 500,22.

Il modello considera anche i costi di farmaci concomitanti ed i costi per l'assorbimento di altre risorse sanitarie (visite ambulatoriali e diagnostica di laboratorio e strumentale), sulla base di quanto rilevato nello studio di Fondazione RES, 2020:

Farmaci concomitanti (non scompenso) per paziente/anno pari a 1.442€, di cui € 605 costo annuale altri farmaci CV e € 837 costo annuale farmaci non CV; altri costi sanitari, visite ambulatoriali e diagnostica per paziente/anno pari a € 421,00.

#### Analisi di impatto del farmaco in termini di outcome sanitari

Per la stima degli outcome sanitari evitati (ospedalizzazioni, accessi al pronto soccorso e mortalità) è stato utilizzato il seguente approccio:

- Sfruttando le prime evidenze Italiane derivanti dall'utilizzo real-life di Sacubitril/valsartan, le probabilità annuali di ospedalizzazione per scompenso cardiaco sono state derivate da questi dati *real life* italiani, con un'ipotesi di equivalenza nel tasso di ospedalizzazioni tra la terapia con ACE inibitori e quella con ARB. [Polito et al., 2020] Da uno studio condotto in Italia confrontando i soggetti trattati con Sacubitril/valsartan vs una coorte storica di soggetti trattati con enalapril, appaiati per caratteristiche cliniche, è stato riportato un HR (95%IC) = 0.27 (0.08–0.94) per le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Una riduzione significativa di ospedalizzazioni è stata confermata anche da un altro studio italiano di Correale e colleghi che ha mostrato una riduzione dell'80% delle ospedalizzazioni per scompenso. Da una media (DS) di 0.93 (1.70) nel periodo pre-Sacubitril/valsartan a 0.19 (0.70) nel periodo post-Sacubitril/valsartan [Correale, 2019]. In entrambi gli studi la riduzione di ospedalizzazioni è superiore al 70% e maggiore rispetto a quanto

riportato nel trial studio PARADIGM-HF. Sacubitril/valsartan ha mostrato una superiorità rispetto ad Enalapril nel ridurre il rischio di ospedalizzazioni da insufficienza cardiaca ed altre cause (HR 0.84; 95% CI: 0.78, 0.91;  $p < 0.001$ ). Questa riduzione delle ospedalizzazioni con Sacubitril/valsartan è stata applicata alla probabilità di ospedalizzazione annua per scompenso nei soggetti trattati con terapia standard nello studio di Polito e colleghi e pari al 24.4% annuo. In questo modo la probabilità di ospedalizzazione annua di Sacubitril/valsartan è stata del 7.6% [Polito et al. 2020].

- Le probabilità annuali di accesso al pronto soccorso (PS) non seguito da ospedalizzazione sono derivate dai dati dello studio PARADIGM-HF, con un'ipotesi di equivalenza nel tasso di accesso al PS tra la terapia con ACE inibitori e quella con ARB.
- Le probabilità di eventi avversi sono stati derivati dai tassi di evento osservati nello studio PARADIGM-HF, che ha mostrato lo stesso profilo di safety per entrambi i trattamenti comparati.
- I dati sulla riduzione del tasso di mortalità legato all'utilizzo di Sacubitril/valsartan è stato derivato dallo studio PARADIGM-HF dove era riportato un HR (95%CI) = 0.84 (0.76–0.93). I dati sulla mortalità annua per la terapia con ACE inibitori sono stati derivati dallo studio di Polito et al. e stimati pari al 12.2% annuo. In questo studio è stato anche calcolato un HR relativo alla riduzione di mortalità utilizzando Sacubitril/valsartan (HR (95%CI) = 0.84 (0.26–2.72) che va nella stessa direzione riportata dallo studio PARADIGM-HF ma che non è significativo per via della numerosità non sufficiente nello studio di Polito per valutare questo outcome. [Polito et al. 2020]

Inoltre nel modello è stata assunta un'equivalenza nel tasso di mortalità tra la terapia con ACE inibitori e quella con ARB.

L'impatto di Sacubitril/valsartan in termini di outcome sanitari è stato determinato sulla base della riduzione attesa della mortalità e dei ricoveri ed accessi in PS in confronto alle alternative disponibili.

Tabella 17 - Stima della riduzione degli eventi sanitari inclusi nel modello

	Ricovero scompenso (1)	per tutte cause (1,2)	Mortalità per le Accesso in PS (2)	Fonte
<b>Sacubitril/valsartan</b>	7,3%	10,4%	2,5%	(1) Polito 2020, Correale 2019, (2) PARADIGM-HF
<b>ACEi</b>	24,4%	12,2%	3,5%	
<b>ARBs</b>	24,4%	12,2%	3,5%	

Combinando i costi unitari, l'efficacia dei trattamenti, la stima della popolazione target e le market share, il modello ha stimato gli eventi sanitari per i 3 anni simulati riportati in Tabella 18 per lo scenario con e senza Sacubitril/valsartan.

#### Assunzioni

Il modello assume la stessa efficacia per gli ACE inibitori e gli ARB e stima il solo costo delle ospedalizzazioni legato all'evento acuto ma non include il possibile incremento di costi associato alla gestione del paziente post-evento acuto. Questo approccio è stato utilizzato per semplificare il meccanismo di calcolo, ma rappresenta un approccio conservativo in quanto la terapia con Sacubitril/valsartan riporta una riduzione maggiore di questi eventi e dei relativi costi rispetto al trattamento con ACEi o ARBs. (Polito 2020, Correale 2019, PARADIGM-HF)

Per i soggetti che muoiono all'interno del singolo anno simulato, il modello applica una media di 182,5 giorni di trattamento in un anno. Questo approccio è stato utilizzato per ovviare alla possibile sovra o sottostima della terapia nei soggetti che muoiono durante la simulazione. L'assunto di avere le morti a metà dell'anno simulato permette di ridurre l'errore nella stima dei costi di trattamento ed è più plausibile in quanto il rischio di mortalità è presente durante tutto l'anno simulato.

Infine per i soggetti che muoiono durante la simulazione non è applicato nessun costo legato alla gestione dell'evento morte per evitare stime sbagliate associabili all'evento morte che non è definito chiaramente in letteratura.

### 3. Risultati

#### Risultati dell'analisi di costo efficacia

I costi ed i benefici delle due opzioni di trattamento a confronto, ottenuti su un orizzonte temporale *lifetime*, sono presentati in Tabella 10. Le voci di costo con un peso maggiore sul totale risultano essere la terapia farmacologica e le ospedalizzazioni. I costi medi ad essi attribuibili sono 21.486 € e 20.006 € per Sacubitril/valsartan ed Enalapril, rispettivamente. Ai costi di poco più alti attribuibili a Sacubitril/valsartan sono però associati un maggiore beneficio clinico espresso in termini di una maggiore aspettativa di vita, oltre che a una riduzione significativa delle ospedalizzazioni.

Tabella 10: Costi e outcome delle due opzioni simulate

Descrizione	ACEi	Sacubitril/valsartan	Differenze (Sacubitril/valsartan vs ACEi)
Costi			
Terapia primaria	624 €	6.095 €	5.471 €
Terapia di background	9.835 €	10.358 €	524 €
Ospedalizzazioni	9.547 €	5.033 €	-4.515 €
Gestione dello scompenso	2.871 €	3.024 €	153 €
Eventi avversi	55 €	57 €	2 €
Titolazione	- €	41 €	41 €
Costo medio annuale delle terapie	1.534 €	2.291 €	757 €
Costo medio annuale delle risorse consumate (escluso la terapia farmacologica)	1.829 €	1.135 €	-694 €
Outcome			
Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco	2,22	1,23	-0,99
Nr. di ospedalizzazioni per anno	0,33	0,17	-0,15
Aspettativa di vita (anni)	8,00	8,48	0,47

La Tabella 11 sintetizza i risultati dell'analisi di costo-efficacia. Gli esiti più favorevoli sono stati osservati nei pazienti in trattamento con Sacubitril/valsartan. Nei pazienti in trattamento con Enalapril è stato stimato un guadagno di QALY e un'aspettativa di vita meno favorevoli, rispetto a quelli ottenuti con Sacubitril/valsartan (5,23 QALY e 7,18 LY vs 4,92 QALY e 6,82 LY). I costi medi totali sono stati 22.932 € per Enalapril e 24.064 € per Sacubitril/valsartan.

Tabella 11: Risultati dell'analisi di costo-efficacia

Descrizione	ACEi	Sacubitril/valsartan	Differenze (Sacubitril/valsartan vs ACEi)
Costi totali	22.932 €	24.609 €	1.677 €
QALY totali	4,92	5,23	0,31
ICER/QALY	-	-	5.393 €
Aspettativa di vita (LY)	6,82	7,18	0,36
ICER/LY	-	-	4.617 €

L'ICER stimato confrontando Sacubitril/valsartan con Enalapril è stato di 5.392€ per QALY guadagnato, ben al di sotto della soglia d'accettabilità di 40.000 € per QALY guadagnato che viene spesso utilizzata come riferimento per determinare se la tecnologia valutata è costo-efficace rispetto alle alternative terapeutiche.

#### Analisi di sensibilità

I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica sono riportati in Figura 8. Le variabili con il maggiore impatto sull'ICER è stata la riduzione di ospedalizzazioni legate all'utilizzo di sacubitril/valsartan. I risultati rimangono favorevoli per sacubitril/valsartan con un ICER che è sempre inferiore ai € 20.000 per QALY guadagnato.

L'analisi di sensibilità probabilistica ha mostrato che sacubitril/valsartan ha una probabilità del 90% e del 100% di essere l'opzione costo-efficace, usando una soglia di disponibilità a pagare rispettivamente di 13.000 e 25.0000 € per QALY guadagnato (Figura 9). L'analisi probabilistica riporta anche una probabilità del 25% che Sacubitril/valsartan sia cost-saving (più efficace e meno costoso).

Figura 8: Diagramma Tornado

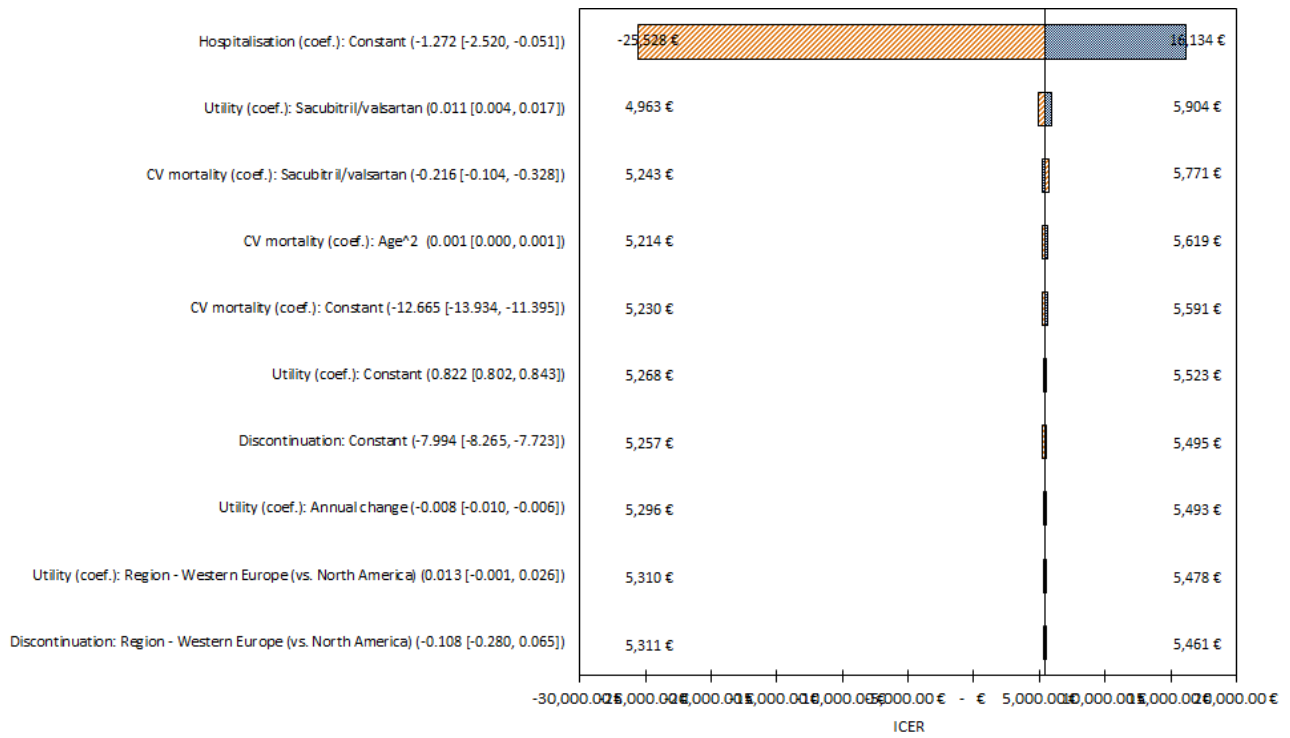
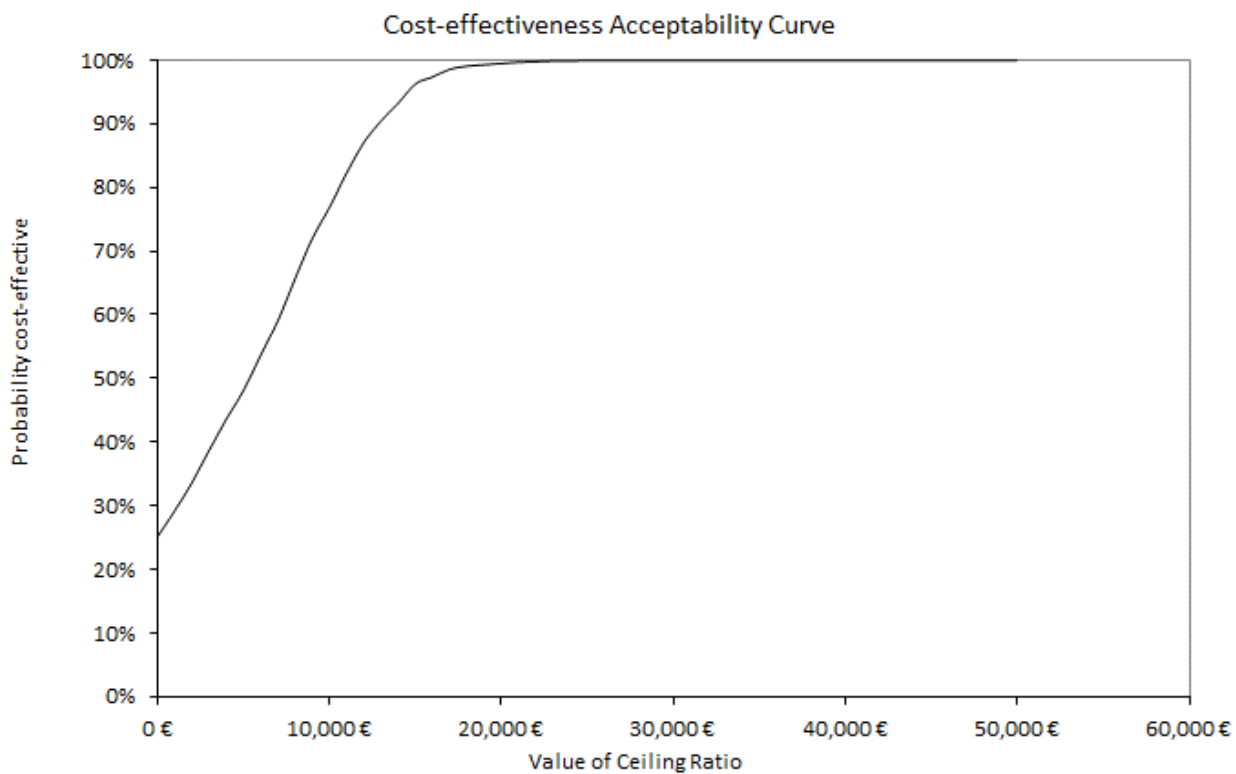


Figura 9: Curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC)



Risultati dell'analisi di impatto sul budget

Nelle tabelle successive vengono riportati i risultati dell'analisi di impatto sul budget farmaceutico e in termini di costi assoluti e cumulativi, per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato.

La stima del costo dei pazienti in trattamento con Sacubitril/valsartan, ACEi ed ARBs include il costo dello specifico trattamento, non sono previsti costi di somministrazione in quanto terapie orali.

Tabella 18 - Stima dei costi nello scenario 1

Scenario 1	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
<b>Costo del mix di trattamenti nello scenario 1</b>				
<b>Costo Sacubitril/valsartan</b>	63.801.007 €	67.384.837 €	69.760.251 €	<b>200.946.095 €</b>
<b>Costo somministrazione Sacubitril/valsartan</b>	0 €	0 €	0 €	<b>0 €</b>
<b>Costo ACEi</b>	5.008.844 €	4.899.245 €	4.825.387 €	<b>14.733.477 €</b>
<b>Costo somministrazione ACEi</b>	0 €	0 €	0 €	<b>0 €</b>
<b>Costo ARBs</b>	3.818.091 €	3.746.772 €	3.698.614 €	<b>11.263.477 €</b>
<b>Costo somministrazione ARBs</b>	0 €	0 €	0 €	<b>0 €</b>
<b>Totale costo trattamento farmacologico SC</b>	<b>72.627.941 €</b>	<b>76.030.855 €</b>	<b>78.284.252 €</b>	<b>226.943.048 €</b>
<b>Ricoveri</b>	218.341.959 €	215.444.271 €	213.476.523 €	<b>647.262.753 €</b>
<b>Accessi PS</b>	3.543.120 €	3.525.015 €	3.512.340 €	<b>10.580.474 €</b>
<b>Eventi avversi</b>	1.415.986 €	1.415.594 €	1.415.085 €	<b>4.246.664 €</b>
<b>Farmaci concomitanti (non scopenso)</b>	313.652.151 €	313.568.887 €	313.458.686 €	<b>940.679.725 €</b>
<b>Altre risorse sanitarie</b>	91.572.507 €	91.548.198 €	91.516.024 €	<b>274.636.730 €</b>
<b>Totale costo altre risorse sanitarie</b>	<b>628.525.723 €</b>	<b>625.501.965 €</b>	<b>623.378.658 €</b>	<b>1.877.406.346€</b>
<b>Totale costi scenario 1</b>	<b>701.153.664 €</b>	<b>701.532.820 €</b>	<b>701.662.910 €</b>	<b>2.104.349.394€</b>



Tabella 19 - Stima dei costi nello scenario 2

Scenario 2	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
<b>Costo del mix di trattamenti nello scenario 2</b>				
<b>Costo Sacubitril/valsartan</b>	69.819.969 €	77.973.883 €	83.471.749 €	<b>231.265.601 €</b>
<b>Costo somministrazione Sacubitril/valsartan</b>	0 €	0 €	0 €	<b>0 €</b>
<b>Costo ACEi</b>	4.839.765 €	4.594.003 €	4.427.111 €	<b>13.860.879 €</b>
<b>Costo somministrazione ACEi</b>	0 €	0 €	0 €	<b>0 €</b>
<b>Costo ARBs</b>	3.686.272 €	3.526.648 €	3.418.157 €	<b>10.631.077 €</b>
<b>Costo somministrazione ARBs</b>	0 €	0 €	0 €	<b>0 €</b>
<b>Totale costo trattamento farmacologico SC</b>	<b>78.346.006 €</b>	<b>86.094.534 €</b>	<b>91.317.017 €</b>	<b>255.757.557 €</b>
<b>Ricoveri</b>	213.659.269 €	207.206.105 €	202.809.122 €	<b>623.674.497 €</b>
<b>Accessi PS</b>	3.515.346 €	3.476.154 €	3.449.071 €	<b>10.440.571 €</b>
<b>Eventi avversi</b>	1.416.298 €	1.416.142 €	1.415.795 €	<b>4.248.235 €</b>
<b>Farmaci concomitanti (non scopenso)</b>	313.727.023 €	313.700.608 €	313.629.248 €	<b>941.056.879 €</b>
<b>Altre risorse sanitarie</b>	91.594.367 €	91.586.655 €	91.565.821 €	<b>274.746.842 €</b>
<b>Totale costo altre risorse sanitarie</b>	<b>623.912.303 €</b>	<b>617.385.663 €</b>	<b>612.869.057 €</b>	<b>1.854.167.023€</b>
<b>Totale costi scenario 2</b>	<b>702.258.310 €</b>	<b>703.480.197 €</b>	<b>704.186.074 €</b>	<b>2.109.924.580€</b>

Tabella 20 - Effetto di Sacubitril/valsartan in termini di eventi evitati

	Scenario 1	Scenario 2	Δ
Orizzonte temporale: 3 anni			
Ricoveri per tutte le cause	<b>128.098</b>	<b>123.430</b>	<b>-4.668</b>
Accessi in PS	21.152	20.872	-280
<b>Totale</b>	<b>149.250</b>	<b>144.302</b>	<b>-4.948</b>
Decessi per tutte le cause	<b>81.228</b>	<b>80.705</b>	<b>-523</b>

Si stima che l'incremento nell'utilizzo di Sacubitril/valsartan possa comportare nei prossimi 3 anni un impatto sul budget pari a +€5,6 mln, determinato da un incremento della spesa farmaceutica pari a € 28,8 mln e bilanciato da una riduzione dell'assorbimento di risorse sanitarie (ricoveri ed accessi in PS) pari a -€23,2 mln.

Inoltre il trattamento con Sacubitril/valsartan permette di ottenere nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta una significativa riduzione del numero delle ospedalizzazioni e del numero di morti. Complessivamente nei 3 anni di analisi si stima una riduzione delle ospedalizzazioni pari a 4.668 ed una riduzione di 523 decessi (cautelativamente non valorizzati economicamente come risparmi per il SSN).

Si segnala che l'incremento di costi per il SSN è determinato non solo dalla somministrazione di Sacubitril/valsartan, il cui costo incrementale (+€28,8 mln) è parzialmente assorbito dalla riduzione di ospedalizzazioni ed accessi in PS (-€23,7 mln), ma anche dalla sopravvivenza di 3.990 pazienti con scompenso cardiaco in 3 anni che determinano un elevato assorbimento di risorse (farmaci, visite specialistiche, diagnostica) (+€0,5 mln).

Tabella 21 - Risultati dell'analisi di impatto sul budget

COSTI	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
<b>Scenario 1</b>				
<b>Costo totale farmaci SC</b>	72.627.941 €	76.030.855 €	78.284.252 €	226.943.048 €
<b>Ricoveri, Accessi PS ed eventi avversi</b>	223.301.064 €	220.384.880 €	218.403.947 €	662.089.891 €
<b>Farmaci concomitanti ed altre risorse sanitarie</b>	405.224.658 €	405.117.085 €	404.974.711 €	1.215.316.454 €
<b>Costi totali</b>	701.153.664 €	701.532.820 €	701.662.910 €	2.104.349.394 €
<b>Scenario 2</b>				
<b>Costo totale farmaci SC</b>	78.346.006 €	86.094.534 €	91.317.017 €	255.757.557 €
<b>Ricoveri, Accessi PS ed eventi avversi</b>	218.590.914 €	212.098.401 €	207.673.988 €	638.363.303 €
<b>Farmaci concomitanti ed altre risorse sanitarie</b>	405.321.390 €	405.287.262 €	405.195.069 €	1.215.803.721 €
<b>Costi totali</b>	702.258.310 €	703.480.197 €	704.186.074 €	2.109.924.580 €
<b>Budget impact</b>				
<b>Δ Costo mix trattamenti farmacologici</b>	5.718.065 €	10.063.678 €	13.032.765 €	28.814.509 €
<b>Δ Ricoveri, Accessi PS ed eventi avversi</b>	-4.710.150 €	-8.286.478 €	-10.729.960 €	-23.726.589 €
<b>Δ Farmaci concomitanti ed altre risorse sanitarie</b>	96.731 €	170.177 €	220.358 €	487.266 €
<b>Δ Costi totali</b>	1.104.646 €	1.947.377 €	2.523.164 €	5.575.187 €

## 4. Conclusioni e discussione

Lo scompenso cardiaco è una patologia frequente (prevalenza 1,5% nella popolazione italiana), con un andamento progressivo negativo nel tempo, che si esplicita in una aspettativa di vita a 5 anni inferiore al 50%, valore peggiore rispetto a molti tipi di tumore.

La storia naturale dello scompenso prevede delle fasi di apparente stabilità clinica, seguite da episodi di acuzie, che richiedono frequenti ospedalizzazioni e possono portare con sé un rimodellamento cardiaco, causa primaria delle manifestazioni della malattia, sino a forme di insufficienza cardiaca irreversibile e alla morte (Gheorghide 2005). Sia l'ospedalizzazione che il rimodellamento cardiaco sono predittori di mortalità per qualsiasi causa e la loro riduzione è conseguentemente uno degli obiettivi terapeutici del trattamento dello scompenso. Gli altri obiettivi sono riduzione della morte per cause cardiovascolari e miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Sacubitril/valsartan è il primo farmaco, appartenente alla nuova classe degli ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor), a presentare un duplice meccanismo di azione, potenziando gli effetti benefici dei peptidi vasoattivi mediante l'inibizione della neprilisina e nel contempo limitando gli effetti dannosi dovuti all'intensa attivazione del RAAS attraverso il blocco selettivo del recettore dell'angiotensina.

Le evidenze disponibili sottolineano che Sacubitril/valsartan è in grado non solo di ritardare la morte per cause cardiovascolari e ridurre le ospedalizzazioni (sia la prima che le successive), ma inoltre contrasta il rimodellamento cardiaco e migliora la qualità della vita dei pazienti [McMurray 2014; Januzzi 2019; Watcher 2019; Desai 2019; Velasquez 2019].

Da un punto di vista farmaco-economico, i modelli sviluppati, come il budget impact model, dimostrano che l'aumentare della spesa farmaceutica è compensato dalla riduzione di quella ospedaliera rendendo l'intervento a basso impatto economico e sostenibile per il sistema. Infatti l'incremento di costi per il SSN per la somministrazione di Sacubitril/valsartan (+€28,8 mln) è parzialmente assorbito dalla riduzione di ospedalizzazioni ed accessi in PS (-€23,7 mln), ma anche dalla sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco in 3 anni, che determinano un elevato assorbimento di risorse (farmaci, visite specialistiche, diagnostica) (+€0,5 mln).

Inoltre nel modello di costo-efficacia, l'ICER stimato confrontando Sacubitril/valsartan con Enalapril è stato ben al di sotto della soglia d'accettabilità di 40,000 € per QALY guadagnato, confermando che la tecnologia valutata è costo-efficace rispetto alle alternative terapeutiche.

In confronto alla prima analisi di costo-efficacia condotta sempre in Italia, prima che il farmaco fosse rimborsato dal SSN e prendendo quindi come riferimento di efficacia solo lo studio PARADIGM-H, dove l'ICER di Sacubitril/valsartan verso enalapril era pari a 19.487 € per QALY guadagnato (D'Angiolella 2017), possiamo concludere che in real life Sacubitril/valsartan dimostra ancora di più il suo valore per i pazienti con scompenso cardiaco.

Anche analisi di costo-efficacia condotte in altri Paesi europei e non confermano che Sacubitril/valsartan è costo-efficace verso enalapril in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta, ad esempio uno studio portoghese ha calcolato un ICER pari a 22,702€/QALY (Borges, 2020). Uno studio multi-Paese condotto in Inghilterra, Danimarca e Colombia ha calcolato sempre un ICER al di sotto del valore soglia, pari £17 100 (€20.400), Kr 174 000 (€22.600) e COP\$39.5 milioni (€11.200) rispettivamente (Mc Murray 2018). Infine tra gli ultimi studi condotti, c'è anche un'analisi svizzera che riporta sempre un

ICER sotto valore soglia pari CHF 25.684 per QALY (valore soglia in Svizzera è pari CHF 50.000) (Ademi, 2017).

Visti i limiti di budget per la spesa farmaceutica, la valutazione degli aspetti farmaco economici di un nuovo farmaco è molto importante per definire il suo valore, in termini di efficacia, sicurezza e sostenibilità. Lo scompenso cardiaco comporta una grossa spesa sanitaria per il numero di ospedalizzazioni e per la sua gestione nel lungo periodo. Ecco perché è importante che ci siano terapie efficaci a lungo termine e che permettano la sostenibilità del SSN.

Le valutazioni economiche sono fondamentali per l'immissione in commercio di una nuova tecnologia, perché permettono al decisore finale di prendere delle decisioni basate su evidenze sia cliniche e sia economiche ed inoltre sono uno strumento di previsione di spesa, quando usiamo modelli come il budget impact. E' comunque fondamentale continuare a fare questo tipo di valutazioni con i dati di *real life* disponibili, una volta che il farmaco è immesso nel mercato per supportare il suo valore nel tempo con dati più aggiornati. Inoltre le autorizzazioni di prezzo e rimborso hanno dei limiti temporali e il nuovo farmaco dovrà andare incontro ad una nuova valutazione da parte dei decisori. Le nuove analisi economiche, come nel caso qui presentato, saranno quindi condotte con i nuovi dati disponibili per rivalutare il valore del farmaco stesso e l'impatto sul SSN.

In conclusione, Sacubitril/valsartan sta portando un valore ai pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, grazie alla sua efficacia dimostrata negli studi registrativi. Questo valore clinico è supportato dalle valutazioni economiche che abbiamo condotto con i dati di *real life*, fornendo evidenze adeguate per confermare il valore e la sostenibilità di questo intervento da parte del servizio sanitario Italiano.

## **Bibliografia**

Acanfora D, et al. Early Initiation of Sacubitril/valsartan in Patients with Chronic Heart Failure After Acute Decompensation: A Case Series Analysis, *Clin Drug Investig*. 2020 May;40(5):493-501.

Ademi Z. et al Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in chronic heart-failure patients with reduced ejection fraction. *Swiss Med Wkly* 2017 Nov 15;147:w1453

Borges M. et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction in Portugal. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020 Apr;20(2):199-205

Cacciatore F, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan in reducing depression in patients with advanced heart failure, *J Affect Disord*. 2020 Jul 1;272:132-137.

Cacciatore F, et al. Sacubitril/valsartan in patients listed for heart transplantation: effect on physical frailty, *ESC Heart Fail*. 2020 Apr;7(2):757-762.

Castrichini M, et al. Sacubitril/valsartan Induces Global Cardiac Reverse Remodeling in Long-Lasting Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Standard and Advanced Echocardiographic Evidences, *J Clin Med*. 2020 Mar 25;9(4):906.

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF), Analisi di Farmacoutilizzazione Entresto, data on file, 2018

Chandra A et. al, Effects of Sacubitril/valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure, *JAMA Cardiology*, 2018

Clicon S.r.l., Heart failure OR - Analisi di approfondimento degli indicatori di appropriatezza con particolare riferimento ai pazienti trattati con Entresto, data on file, 2019

Clicon S.r.l., Analisi scompenso cardiaco, data on file, 2020

Correale M et al, Hospitalization cost reduction with sacubitril-valsartan implementation in a cohort of patients from the Daunia Heart Failure Registry, 2019

Cortesi, P. A., Fornari, C., Madotto, F., Conti, S., Naghavi, M., Bikbov, B., Briant, P.S., Caso, V., Giacomo, C., Nguyen, M., Palmieri, L., Perico, N., Profili, F., Remuzzi, G., Roth, G.A., Traini, E., Voller, F., Yadgir, S., Mazzaglia, G., Monasta, L., Giampaoli, S., Mantovani<sup>1</sup>, L.G., on behalf of the GBD 2017 Italy Cardiovascular Diseases Collaborators. Trends in cardiovascular diseases burden and vascular risk factors in Italy: The Global Burden of Disease study 1990–2017. *European Journal of Preventive Cardiology* 0(0) 1–13.

D'Angiolella et al, Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: cost and effectiveness in the Italian context, *EUropean Journal of Heart Failure* 2017.

Davidson PM et al. The caregiving perspective in heart failure: a population based study. *BMC Health Serv Res* 2013;13:342.

de Gregorio C, et al. Time-based clinical and functional achievements in real-life HF patients on ARNI treatment, *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:115-117.

De Vecchis R, et al. In heart failure with reduced ejection fraction patients' left ventricular global longitudinal strain is enhanced after 1-year therapy with sacubitril/valsartan compared with conventional therapy with angiotensin-converting enzyme-inhibitors or AT1 blockers: results from a retrospective cohort study, *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019 Dec;20(12):857-858.

Desai A.S. et al - Influence of Sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization.- *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 19;68(3):241-248

Desai AS,; EVALUATE-HF Investigators. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Sep 2;322(11):1-10.

DeVore AD et al., Initiation of Angiotensin-Nepriylsin Inhibition after Acute Decompensated Heart Failure,*JAMA Cardiology*, 2019

Di Tano G. Position paper ANMCO sull'utilizzo della terapia con sacubitril/valsartan nel paziente con scompenso cardiaco [ANMCO position paper on sacubitril/valsartan in the management of patients with heart failure]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018 Oct;19(10):568-590.

Fondazione RES, Analisi real world evidence della popolazione con Scompenso cardiaco, data on File, 2020

Gattis et al. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1534-41

Gheorghide M et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:11-17.

Gure TR et al. Degree of disability and patterns of caregiving among older Americans with congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 2008;23:70-6.

Iqbal J et al. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1002-8.

Januzzi JL Jr et al; PROVE-HF Investigators. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019 Sep 2;322(11):1-11

Luttik ML et al. Caregiver burden in partners of Heart Failure patients: limited influence of disease severity. *Eur J Heart Fail* 2007;9:695-701.

Maggioni AP: Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15(10):1173-84.

Mantovani L.G.: Health Technology Assessment Principi, concetti, strumenti operativi. Gruppo 24 ore, 2011

Mazza A., et al. The role of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction in hypertensive patients with comorbidities From clinical trials to real-world settings, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 130, 2020, 110596.

McMurray J et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014b; 371:993-1004.

McMurray JJ et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69

McMurray JJ et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart* 2018 Jun;104(12):1006-1013

Packer M et al., Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):54-61

Polito MV, et al. Clinical and echocardiographic benefit of Sacubitril/valsartan in a real-world population with HF with reduced ejection fraction, *Sci Rep*. 2020 Apr 20;10(1):6665.

Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.

Progetto Mattoni SSN, Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza, 2007

Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero 2018

Romano G, et al. The Effects of Sacubitril/valsartan on Clinical, Biochemical and Echocardiographic Parameters in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The "Hemodynamic Recovery", *J Clin Med*. 2019 Dec 6;8(12):2165.

Seferovic PM,. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Oct;21(10):1169-1186

Senni M et al., Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens, *European Journal of Heart Failure*, 2016

Spannella F, et al. Renal effects of Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: a real life 1-year follow-up study, *Intern Emerg Med*. 2019 Nov;14(8):1287-1297.

Stewart S. et al - More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure -*European Journal of Heart Failure* 3 (2001) 315-322

Velazquez EJ et al Rationale and design of the comParlson Of sacubitril/valsartan versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial, *American Heart Journal*, 2018

Velazquez EJ et al., Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure, *NJEM*, 2019

Volpe M et al - The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. Clin Sci (Lond). 2016 Jan;130(2):57-77

Wachter R et al., Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study, R European Journal of Heart Failure, 2019