

Elisa Zuccarini,¹ Chiara Palladino,² Elisabetta Galai,³ Marianna Meneghin,⁴ Laura De Santis,⁵ Stefano Bianchi,¹ Maria Capalbo⁶

¹Farmacia Ospedaliera AOR Marche Nord Pesaro; ²Farmacia Ospedaliera AUSL Ferrara; ³Farmacia Ospedaliera AUSL Ferrara;

⁴Farmacia Ospedaliera ULSS Adria; ⁵Farmacia Ospedaliera AUSL Bologna; ⁶Direzione Generale Ospedale AOR Marche Nord, Pesaro

Analisi farmaco-economica dei defibrillatori monocamerale verso i bicamerale

Riassunto. Obiettivi. Nell'analisi costo-efficacia condotta è stato confrontato l'uso dei defibrillatori impiantabili monocamerale verso i bicamerale per una specifica indicazione d'uso, quale la morte cardiaca improvvisa. Lo studio è finalizzato ad analizzare i relativi costi e gli esiti di entrambe le tipologie di dispositivi al fine di valutare il prezzo sostenibile per il Sistema Sanitario Nazionale. **Materiali and Metodi.** Per l'analisi costo-efficacia sono stati raccolti i dati di costo provenienti da diversi ospedali (AUSL Bologna, AOR Marche Nord e AOSP Ferrara) e sono stati confrontati con gli studi clinici presenti in letteratura medica. **Risultati.** Nel 2015 il costo medio di monocamerale e bicamerale ICD negli ospedali analizzati era rispettivamente di € 7.150,23 e € 8.962,69 (IVA inclusa). La differenza media dei due tipi di dispositivi (€ 1.812,46 IVA inclusa), così come i mesi di sopravvivenza complessiva guadagnati (1,44 mesi) sono stati necessari per calcolare il rapporto costo-efficacia. Si è constatato che il costo per mese di vita guadagnato con i defibrillatori bicamerale era 1.258,62 €. **Discussione e Conclusioni.** Anche se la ricerca si è basata su un sottostudio del Trial II multicentrico sui defibrillatori impiantabili (MADIT II), in cui non si è verificata una randomizzazione dei casi clinici, tuttavia i risultati della nostra analisi costo-efficacia evidenziano che non c'è una differenza significativa negli outcomes tra ICD monocamerale e ICD bicamerale, pertanto è possibile calcolare un unico prezzo suggerito per gli ICDs. Prendendo come riferimento dalla letteratura il valore di soglia di 60.000 € per 1 QALY corrispondente a 5.000 € per 1 mese di vita guadagnato, valorizzando il guadagno di sopravvivenza di 1,44 mesi per paziente, il prezzo suggerito per un ICD sarebbe di 7.200 €: nettamente inferiore al prezzo reale medio di un ICD nelle nostre USL/Aziende Ospedaliere che è circa 8.056,46 €.

Parole chiave: Defibrillatori cardiaci Impiantabili, Analisi costo-efficacia, Prezzo.

INTRODUZIONE

I dispositivi medici sono regolamentati in modo diverso dai farmaci, non è prevista da parte del Ministero della Salute né un'autorizzazione all'immissione in commercio, né la definizione di una lista di prodotti rimborsabili a seguito di una valutazione dei benefici e dei costi. Per poter essere messi in commercio devono ottenere il marchio CE rilasciato dagli organismi notificati, pubblici o privati, presenti nei

Summary. Cost-Efficacy Analysis of Single- versus Dual-chamber Implantable Cardioverter Defibrillators.

Objective. In our Cost-Efficacy Analysis we sought to compare the use of Single-chamber Implantable Cardioverter Defibrillators (ICDs) with Dual-chamber ones, in sudden cardiac death as the only clinical indication. The study was aimed to analyze relative costs and outcomes of both type of devices in order to evaluate a sustainable price for the National Health Care System. **Materials and Methods.** By collecting data from different Hospitals (AUSL Bologna, AOR Marche Nord and AOSP Ferrara) and comparing them with clinical trials in medical literature, we proceeded through the Cost-Efficacy Analysis. **Results.** In 2015 the average cost of Single-chamber and Dual-chamber ICDs in the Hospitals taken into consideration was respectively € 7.150,23 and € 8.962,69 (i.v.a included). The mean difference of the two types of devices (€ 1.812,46 i.v.a included) as well as the months gained in overall survival (1,44 months) was necessary for calculate the Cost-Efficacy ratio. It was found that the cost per life month gained with Dual-chamber ICD was 1.260,62 €. **Discussion and Conclusion.** Although the research was based on a substudy of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trials II (MADIT II), where a lack of randomization has occurred, however the results of our Cost-Efficacy Analysis prove there isn't such a significant difference in outcomes between Single-chamber and Dual-chamber ICDs so that we consequently suggested a price reduction of the Dual-chamber ICDs. In literature, it has been established a threshold value of 60.000 € per 1 QALY that means monetizing 1 month gained in overall survival to 5.000 €; in this specific case, the months gained in overall survival per patient were 1,44 so that the theoretical price would be 7.200 €: even lower than the medium average cost of both ICDs (about 8.056,46 €) in the Hospitals that have been studied.

Key words: Implantable Cardioverter Defibrillator, Cost-Efficacy Analysis, Price.

vari Paesi europei, per il cui ottenimento i risultati di studi clinici non costituiscono invece un elemento indispensabile. Inoltre, il prezzo viene concordato tra produttore o distributore ed ente che acquista, determinando una gran variabilità nei vari ospedali per lo stesso modello o tipologie simili.

Anche a livello locale non sono ancora diffuse commissioni sui dispositivi medici, sia regionali che aziendali e non sono neanche presenti dei prontuari a cui poter fare riferimento.

Lo scopo del presente studio è quello di effettuare un'analisi costo efficacia relativa all'uso dei defibrillatori monocamerale verso i bicamerale per una specifica indicazione d'uso, quale la morte cardiaca improvvisa, sulla base di dati di appropriatezza d'uso presenti in letteratura e dati di spesa e di utilizzo nelle nostre AUSL/Aziende Ospedaliere.

Infatti, in considerazione della differenza di costo, e anche in presenza di studi di superiorità di efficacia, diventa interessante applicare un modello di studio farmaco-economico di costo efficacia per la stessa indicazione clinica. L'obiettivo non vuole essere quello di valutarne l'appropriatezza d'uso, ma quello di controllare la spesa sanitaria, analizzando il corretto impianto di una tipologia piuttosto dell'altra a parità di indicazioni cliniche e vedere così se il prezzo pagato dal SSN è più o meno accettabile in rapporto all'efficacia prodotta dal dispositivo.

MATERIALI E METODI

Il lavoro si è basato su una ricognizione presso l'Azienda USL di Bologna, l'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord di Pesaro e l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, dei consumi dei defibrillatori monocamerale e bicamerale dal 1 Gennaio 2015 al 31 Dicembre 2015, dei loro prezzi di acquisto e delle differenti modalità organizzativo gestionali, cioè se l'acquisto di tali device rientra nelle competenze della Farmacia, dell'Ingegneria Clinica o piuttosto del Provveditorato. Successivamente sono stati individuati in letteratura trials di confronto tra i due tipi di ICD (mono vs bi) al fine di identificarne l'efficacia e la sicurezza correlate all'appropriatezza d'uso. Infine è stata effettuata un'analisi costo efficacia e di confronto sulla base dei dati ottenuti dalle diverse Aziende partecipanti.

RISULTATI

Presso l'Azienda USL di Bologna i defibrillatori vengono acquistati dall'Ingegneria Clinica attraverso una gara d'area vasta, presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara con medesima gara di area vasta vengono acquistati

dall'Economato, presso l'AOR Marche Nord di Pesaro rientrano fra gli acquisti a carico della Farmacia e nel 2015 sono stati effettuati in economia, nelle more di espletamento di procedura pubblica di scelta del contraente. Dalla somma del numero di device impiantati nel nostro periodo di riferimento e dalla spesa complessiva iva inclusa, sono stati determinati i prezzi medi di acquisto (Tabella 1).

Per i defibrillatori monocamerale il prezzo medio di acquisto corrisponde a € 7.150,23 iva inclusa rispetto ai € 8.962,69 iva inclusa dei bicamerale.

In letteratura sono presenti molteplici studi che hanno messo a confronto gli outcomes dei monocamerale vs i bicamerale. Lamas e colleghi hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di fibrillazione atriale, di ospedalizzazione da infarto e miglioramento della qualità di vita nei pazienti affetti da disfunzione del ritmo sinusale trattati con i bicamerale rispetto a quelli trattati con monocamerale.¹ Diversi studi riportano che i bicamerale possono risultare utili nei pazienti con infarto del miocardio² e cardiomiopatie ostruttive ipertrofiche.³⁻⁵ Nella pratica clinica le indicazioni all'utilizzo dei bicamerale sono: sindrome del seno malato (SSS), bradicardia iatrogena, aritmia, anomalie della conduzione atrioventricolare e cardiomiopatie ipertrofiche resistenti alle terapie farmacologiche.²⁻⁶

Infine viene riferito che i bicamerale presentino vantaggi nella prevenzione della fibrillazione atriale (FA) e nella specificità per il rilevamento delle aritmie rispetto ai monocamerale.⁷⁻⁸

Nonostante diversi trials suggeriscano maggiori benefici nell'uso dei bicamerale rispetto ai monocamerale, non è stata ancora definitivamente dimostrata una maggiore utilità nell'uso di bicamerale in quei pazienti in cui non è strettamente necessaria la stimolazione sia a livello atriale che ventricolare.

Uno degli ultimi studi condotti al fine di confrontare i bicamerale verso i monocamerale relativamente ad esiti quali: la morte, l'infarto, l'aritmia atriale è stato il MADIT-II.⁹ In questo studio la scelta di utilizzo di uno dei due tipi di device era a discrezione del clinico. Sono stati trattati 717 pazienti di cui 404 con monocamerale e 313 con bicamerale. Quest'ultimo gruppo era rappresentato da pazienti con età più avanzata, maggiore gravità della malattia e maggiori fattori di rischio per morte e insufficienza cardiaca congestizia. La differenza tra le caratteristiche del

Tabella 1. Quantità media dei defibrillatori consumati nel 2015 nelle tre realtà con i relativi costi medi di acquisto iva inclusa per tipologia di device.

	USL BOLOGNA			AOU FERRARA			AOR MARCHE NORD			MEDIA			
	QTA'	VALORE	% (QTA')	QTA'	VALORE	% (QTA')	QTA'	VALORE	% (QTA')	QTA'	% (QTA')	VALORE	
ICD MONO	42	€ 262.340,00	91,30	14	€ 96.512,00	50,00	55	€ 434.824,00	83,33	37,00	79,29	€ 7.150,23	
ICD BI	4	€ 35.100,00	8,70	14	€ 115.306,00	50,00	11	€ 109.512,00	16,67	9,67	20,71	€ 8.962,69	
TOTALE	46	€ 297.440,00	100,00	28	€ 211.818,00	100,00	66	€ 544.336,00	100,00	46,67	100,00		
												Differenza di costo medio	€ 1.812,46

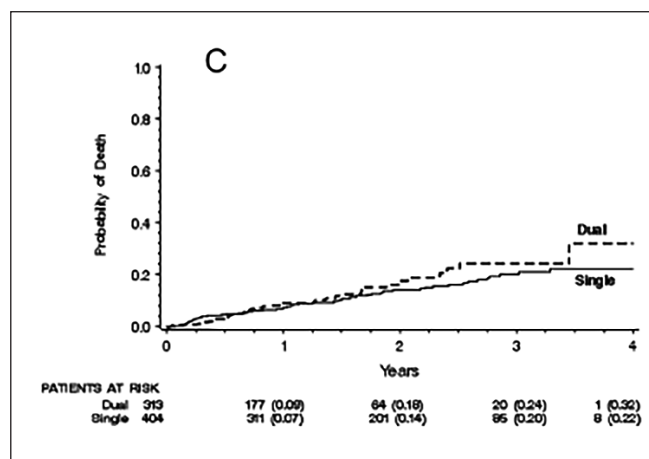
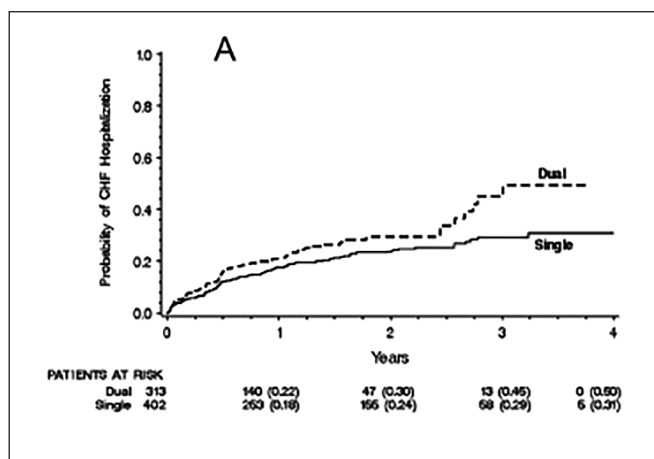


Figura 1-2. Curve di Kaplan-Meier: (A) Probabilità di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia; (C) Probabilità di morte per qualsiasi causa.

campione dei due gruppi non era comunque statisticamente significativa.

Il gruppo trattato con i bicamerale presentava una maggiore frequenza di eventi avversi, ospedalizzazione, morte ed infarto rispetto al gruppo trattato con monocamerale (Figura 1 e 2).

Ai fini della stima dell'efficacia dei defibrillatori, gli end-points che abbiamo usato per la nostra analisi costo-efficacia sono la sopravvivenza e la qualità della vita, misurata come numero di ospedalizzazioni.

Abbiamo innanzitutto applicato la formula per la determinazione dell'ACE (Analisi Costo Efficacia) (Figura 3).

Per quanto riguarda la sopravvivenza, dal grafico 2C dell'articolo di Moss,⁹ emerge che a 36 mesi dall'impianto del defibrillatore bicamerale, il 24% dei pazienti va incontro a morte per una qualsiasi causa, rispetto al 20% dei pazienti che si sono sottoposti ad un impianto con un defibrillatore monocamerale.

La differenza tra i valori riportati con l'ICD bicamerale, considerato il device innovativo, e quelli con l'ICD monocamerale è in termini assoluti il 4% su un orizzonte

temporale di 36 mesi, corrispondente a 1,44 mesi di sopravvivenza in più per paziente con il monocamerale. Tale valore è stato calcolato considerando un orizzonte temporale di quattro anni, perché un defibrillatore svolge il suo effetto clinico fino a 4 anni, poi deve essere sostituito. Nel 2015 il costo medio di un defibrillatore monocamerale nelle nostre realtà è di € 7.150,23 iva inclusa, rispetto al costo medio di un bicamerale di € 8.962,69 iva inclusa. La differenza tra le due tipologie ammonta a € 1.812,46 iva inclusa (Tabella 1), per l'anno preso di riferimento. Applicando la formula della differenza dei costi tra ICD innovativo bicamerale e ICD monocamerale, diviso la differenza dell'efficacia dell'ICD bicamerale e ICD monocamerale (Figura 3), ottengo:

$$ACE = 1.812,46 \text{ €} / 1,44 \text{ mesi di vita guadagnati} = 1.258,62 \text{ €}$$

Pertanto il costo di 1.258,62 € euro circa rappresenta il costo da sostenere a paziente per vivere 1,44 mesi in più con un defibrillatore bicamerale rispetto al monocamerale. Per quanto riguarda il numero di ospedalizzazioni, dal grafico 2A, la differenza tra i valori del bicamerale e monocamerale è in termini assoluti il 16% su un orizzonte temporale di 36 mesi. Da questo si potrebbe dedurre che a livello di numero di eventi avversi che necessitano il ricovero, il defibrillatore bicamerale non porta alcun vantaggio. Si ipotizza però, nello studio preso a riferimento, che i pazienti con un impiantato di un device bicamerale avevano un'età più avanzata, maggiore gravità della malattia e maggiori fattori di rischio per morte e insufficienza cardiaca congestizia, quindi con una classe NYHA diversa, anche se statisticamente non significativa.

L'analisi costo efficacia può essere usata per convertire il beneficio clinico dell'intervento innovativo in un

$$ACE = C_{D-ICD} - C_{S-ICD} / E_{D-ICD} - E_{S-ICD}$$

L'ACE è espressa in Euro per anno di vita (o QALY) guadagnato con:

- C_{D-ICD} = costo medio rilevazione tre aziende defibrillatore bicamerale (innovativo)
- C_{S-ICD} = costo medio rilevazione tre aziende defibrillatore monocamerale
- E_{D-ICD} = efficacia defibrillatore bicamerale
- E_{S-ICD} = efficacia defibrillatore monocamerale

Figura 3. Formula per la determinazione dell'ACE (Analisi Costo Efficacia).

controvalore economico, che può essere usato per la stima del prezzo riconoscibile all'intervento stesso. Da questa analisi è emerso un beneficio clinico, in termini di guadagno di sopravvivenza, sovrapponibile tra i due tipi di defibrillatori, con la conseguenza che sarebbe possibile calcolare un unico prezzo "suggerito" per gli ICD, perché il prezzo dell'ICD bicamerale non dovrebbe essere superiore a quello del monocamerale, non essendo emersa una efficacia superiore.

Prendendo come riferimento dalla letteratura il valore soglia di 60.000€ per 1 QALY,¹⁰⁻¹¹ corrispondente a 5.000 € per 1 mese di vita guadagnato, valorizzando il valore di guadagno di sopravvivenza di 1,44 mesi per paziente, il prezzo "suggerito" per un ICD sarebbe di 7.200 €. Rispetto al prezzo reale medio di un defibrillatore nelle nostre USL/Aziende Ospedaliere che è di circa 8.056,46 €, il prezzo suggerito è più basso.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

I limiti di questa analisi risiedono nella scarsità degli studi a disposizione tra defibrillatori mono e bicamerale.

In generale, infatti, nel settore dei DM sono assai frequenti le situazioni in cui l'introduzione sul mercato di un prodotto innovativo si accompagna alla disponibilità di evidenze di costo efficacia soltanto preliminari o addirittura insufficienti. La gestione di queste situazioni non è facile perché vi è una pressione forte da parte del mondo clinico, dell'opinione pubblica, dei pazienti stessi - oltre che dell'industria - affinché l'innovazione sia resa disponibile quanto prima.

Inoltre, nel caso specifico, nell'articolo di Moss⁹ sul MADIT II si evince una possibile non corretta randomizzazione dei gruppi, in quanto i pazienti avevano un diverso grado di malattia e conseguenti diversi fattori di rischio.

Dalla nostra analisi costo efficacia è stato possibile valutare le differenze di outcome fra gli ICD mono e bicamerale e, seppure con i limiti descritti, evincere la non superiorità dei bicamerale - ritenuti innovativi- rispetto ai monocamerale. Il guadagno in mesi di vita per paziente non è significativo e pertanto le nostre Direzioni Ospedaliere potrebbero dare ai clinici la raccomandazione di usare i defibrillatori bicamerale solo nei casi limitati in cui è necessaria la stimolazione sia livello atriale che ventricolare. Invece le Unità Operative a cui è affidato l'acquisto dovrebbero rinegoziare il prezzo degli stessi ICD bicamerale, riducendo ampiamente la differenza rispetto ai monocamerale.

Gli ICD sono dispositivi medici il cui impianto è notevolmente aumentato in questi ultimi anni a causa del loro maggiore utilizzo nella prevenzione primaria. Si tratta comunque di tecnologie in rapida e continua evoluzione. Pertanto è bene raccomandare di ottimizzare l'efficacia degli interventi riservando l'impianto di un defibrillatore ai candidati con la maggiore documentata probabilità di beneficio.

BIBLIOGRAFIA

1. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-62.
2. Auricchio A, Sommariva L, Salo RW, et al. Improvement in cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:2034-43.
3. Trappe H-J, Achtelek M, Pfitzner P, et al. Single-chamber versus dual-chamber implantable cardioverter defibrillators: Indications and clinical results. *Am J Cardiol* 1999;83:8D-16D.
4. Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L, et al. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:1320-5.
5. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997;18:1249-56.
6. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article. *Circulation* 2002;106:2145-61.
7. Wilkoff BL, Kuhlkamp V, Volosin K, et al. Critical analysis of dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator arrhythmia detection: Results and technical considerations. *Circulation* 2001; 103: 381-386.
8. Dijkman B, Wellens HJJ. Importance of the atrial channel for ventricular arrhythmia therapy in the dual chamber implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1309-19.
9. Moss MD, Berenbon LD, Weiford BC et al. Differences in outcomes between patients treated with single versus dual chambre implantable cardioverter defibrillators: a substudy of multi center automatic defibrillator implantation trial II, for the MADIT II Investigators.
10. Henry D, Hill S, Harris A. Drug prices and "value for money". The Australian Pharmaceutical Benefits Scheme *JAMA* 2005;294:2630-2.
11. Steinbrook R. Saying no isn't NICE - the travails of Britain's National Institute for Health and Clinical Excellence. *N Engl J Med* 2008;359: 1977-81.