

Studi osservazionali Impatto potenziale dello stent medicato nella pratica clinica siciliana: risultati di una "survey" multicentrica e di un'analisi costo-beneficio rispetto allo stent metallico

Michele Gulizia¹, Elisa Martelli², Corrado Tamburino³, Salvatore Tolaro⁴, Arian Frasheri⁵,
Francesco Giambanco⁶, Rosario Grassi⁷, Antonio Fiscella⁸, Diego Milazzo⁹

¹Cardiologia, Ospedale S. Luigi-S. Currò, ARNAS Garibaldi, S. Luigi-S. Currò, Ascoli-Tomaselli, Catania,
²Dipartimento di Economia e Politica Sanitaria, Guidant Italia, Milano, ³Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia
Interventistica, Ospedale Ferrarotto, Catania, ⁴Centro Cuore Morgagni, Pedara (CT), ⁵Casa di Cura Villa Maria
Eleonora, Palermo, ⁶Cardiologia, Ospedale Civico, Palermo, ⁷Cardiologia, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina,
⁸Cardiologia, Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania, ⁹Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni di Dio,
Agrigento

Key words:
Cost-benefit analysis;
Costs; Drug-eluting
stents.

Background. The recent introduction of drug-eluting stents (DES) has shown, in randomized controlled trials, to reduce the incidence of restenosis as compared to bare metal stents (BMS). Since their cost is considerably higher than that of BMS, the study assessed the economic impact of the adoption of this new therapy in the Sicilian clinical practice.

Methods. An economic evaluation was carried out by means of a linear decision model developed in Excel that simulated and compared costs and clinical pathway, within 1 year of the intervention, of hypothetical groups of patients with *de novo* lesions undergoing angioplasty with DES or BMS. Clinical data were obtained from the available literature and adapted to the Sicilian reality, using data from an original survey conducted in 7 local cath labs. The survey collected information on the anatomical case-mix of the population treated, the average number of stents used in the various procedures and the methods of treatment for in-stent restenosis.

Results. Compared to BMS, DES allows to avoid, on average, 11.8 revascularizations out of 100 patients over a period of 1 year, but requires to bear an incremental net cost of € 931 for the annual treatment of each patient. The cost-benefit ratio is more favorable for those categories of patients/lesions in which the risk of in-stent restenosis is higher and, at the same time, the number of stents implanted per procedure is lower (single-vessel diabetics and small vessels).

Conclusions. The results of the study show how, within the scope of a policy that has tended more and more to rationalize the use of available health resources, the use of the expensive DES is not justified from an economic point of view in groups of patients and types of lesions in which a BMS is also associated with a lower likelihood of revascularization. Therefore, the study provides a starting point for consideration by hospital centers, suggesting the use of a mixture of DES for the treatment of lesions/patients at the highest risk of restenosis and BMS for the treatment of lesions/patients at lower risk of re-intervention.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (8): 630-638)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 23 marzo
2004; nuova stesura il 24
agosto 2004; accettato il
25 agosto 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Gulizia

U.O. di Cardiologia

Ospedale S. Luigi-

S. Currò

Viale A. Fleming, 24

95126 Catania

E-mail:

michele.gulizia@tin.it

Introduzione

L'angioplastica coronarica così come proposta negli anni '70 da Gruntzig ha subito una continua e rapida evoluzione in termini di riduzione del diametro dei cateteri e dei palloni sino ad arrivare alla tecnica di rilascio di un piccolo dispositivo metallico, lo stent (BMS), il cui scopo principale è quello di mantenere la pervietà vasale.

Il principale limite dell'angioplastica coronarica è rappresentato dalla restenosi che affligge oltre il 22% dei pazienti trattati, complicanza a cui non sfugge anche la ben più famosa spirale metallica.

Infatti sebbene l'utilizzo dello stent abbia significativamente ridotto il rimodellamento vasale e il ritorno elastico, quasi dimezzando le percentuali di restenosi^{1,2}, d'altro canto ha modificato la storia naturale delle restenosi da angioplastica coronarica introducendo il nuovo concetto di "restenosi intrastent".

Alcune procedure sono state affinate per arginare e/o ridurre il fenomeno di restenosi intrastent: il "cutting balloon", l'aterectomia direzionale con Rotablator, lo stenting intrastent e la brachiterapia endocoronarica. Oltre a queste tecniche, la recente disponibilità di stent medicati (DES), in grado di rilascia-

re localmente farmaci diversi ad azione antiproliferativa e/o antinfiammatoria, ha fornito risultati molto incoraggianti, suggerendo la possibilità di contenere ulteriormente il problema della restenosi.

La rapamicina (sirolimus) è stato il primo immunosoppressore³ testato ed approvato nei DES. Si tratta di un antibiotico macrolide che esplica la propria azione farmacologica grazie all'inibizione esercitata sulla crescita cellulare nelle principali fasi del processo che porta alla proliferazione neointimale.

Il RAVEL (Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with *de Novo* Native Coronary Artery Lesions)⁴ è il primo trial multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco sullo stent alla rapamicina, condotto su una popolazione più ampia (238 pazienti con lesioni singole *de novo* di lunghezza \leq 18 mm) e su due diversi bacini (Europa e Sud America). I pazienti sono stati randomizzati in due bracci: stent a rilascio di sirolimus vs BMS (controllo). I risultati a 6 mesi hanno dimostrato una percentuale di restenosi nel gruppo DES dello 0% rispetto al controllo (26%).

Per completare la panoramica degli studi sulla rapamicina vi è lo studio SIRIUS (Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients with *de Novo* Coronary Artery Lesions)⁵, anch'esso multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, ma con un maggior numero di arruolamenti (1101 pazienti in 53 centri americani) e con lesioni *de novo* più complesse (più lunghe ed a più alto rischio di restenosi rispetto a quelle trattate nei precedenti studi). I dati sinora noti hanno dimostrato una percentuale di restenosi clinica (rivascolarizzazione della lesione target-TLR) pari al 4.1% nell'arco di 9 mesi dalla procedura di angioplastica con DES e al 4.9% nell'arco di 12 mesi⁶.

Il taxolo (paclitaxel)⁷ rappresenta il farmaco che, dopo la rapamicina, è stato impiegato nell'associazione con gli stent. Trattandosi di un antimitotico esplica la propria azione stabilizzando i microtubuli grazie al suo legame alla tubulina, inibendo così specificamente il meccanismo di proliferazione cellulare.

Al pari degli studi sul sirolimus, gli studi clinici TAXUS (I-IV) hanno utilizzato il TAXUS NIRx stent al confronto con lo stent NIR dimostrando una significativa riduzione della restenosi intrastent^{8,9}. In particolare, dai risultati del TAXUS IV condotto su 1314 pazienti trattati in 73 centri americani è emersa una TLR a 9 mesi dalla procedura di angioplastica con DES pari al 3%¹⁰.

Benché gli studi ad oggi disponibili mostrano che il DES è in grado di ridurre l'incidenza di restenosi clinica a 9-12 mesi del 73-75% rispetto al BMS, occorre considerare che è ormai un dato di fatto che la razionalità della copertura pubblica di un trattamento sanitario debba ispirarsi, oltre che a criteri di efficacia, anche a principi di ordine economico. Se è pur vero che l'efficacia clinica rimane il criterio principale a cui ispirare le scelte in campo sanitario, è altrettanto vero però che, in condizioni di scarsità di risorse, parallelamente alla

ricerca di un maggior rigore sul piano dell'efficacia, appare sempre più necessario tenere presente che il miglioramento della salute di una popolazione è anche il frutto di scelte che presentino razionalità sul piano del rapporto costi-benefici. Soltanto quindi terapie che offrano un profilo ragionevole in termini di rapporto tra costi ed efficacia possono dare un contributo all'utilizzo razionale delle risorse economiche messe a disposizione del sistema sanitario pubblico¹¹.

Sulla base di tale premessa, e in considerazione del fatto che l'adozione del DES richiede un investimento finanziario iniziale superiore rispetto al BMS, l'obiettivo dello studio qui riportato è la valutazione dell'impatto clinico ed economico del DES in Sicilia. In particolare è stata realizzata una "survey" sulla pratica clinica delle angioplastiche con stent in Sicilia al fine di effettuare, tramite un modello decisionale, una valutazione economica del DES rispetto al BMS in pazienti coronaropatici con lesioni *de novo* (vedi Appendice).

Materiali e metodi

L'analisi, condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR) siciliano, è stata effettuata mediante un modello decisionale a struttura lineare disegnato in Excel.

Il modello simula due ipotetiche coorti di pazienti con lesioni *de novo* sottoposti ad angioplastica con DES o con BMS, comparandone costi e percorso clinico-terapeutico fino a 12 mesi dall'intervento iniziale. La scelta dell'orizzonte temporale di 1 anno deriva dalla pressoché assenza di dati sull'efficacia del DES oltre il primo anno di follow-up.

In virtù della prospettiva di studio adottata, sono stati considerati i soli costi a carico del sistema sanitario siciliano e il consumo di risorse è stato valorizzato con le tariffe siciliane vigenti¹².

Come criterio di efficacia delle due terapie confrontate, si è deciso di utilizzare il tasso di reintervento (TLR) atteso a 12 mesi dall'intervento di angioplastica iniziale. I dati ad oggi disponibili non permettono infatti di considerare il DES superiore rispetto al BMS in termini di sopravvivenza o anni di vita attesi in seguito all'intervento iniziale.

Struttura del modello decisionale. L'analisi di base simula un case-mix di pazienti monovasali e multivasali con lesioni *de novo* in coronarie native avviati a rivascolarizzazione elettiva. In particolare, l'impatto clinico ed economico del DES rispetto al BMS viene studiato per quattro sottogruppi di pazienti:

- coronaropatie monovasali con lesioni di lunghezza $<$ 18 mm in vasi di diametro $>$ 2.5 mm;
- coronaropatie monovasali con lesioni di lunghezza $>$ 18 mm in vasi di diametro $>$ 2.5 mm;
- coronaropatie monovasali con vasi di diametro $<$ 2.5 mm;
- coronaropatie multivasali.

Un'analisi separata è stata eseguita per i pazienti diabetici.

Durante la procedura di angioplastica iniziale, tutti i pazienti, indipendentemente dalla modalità di trattamento, possono incorrere in complicanze procedurali che richiedono l'effettuazione di un bypass in emergenza. La probabilità di dover effettuare un bypass d'emergenza inserita nel modello è dello 0.4% (www.bcis.org.uk/audit/oct01.html). Inoltre, indipendentemente dalla procedura seguita, ogni paziente corre un determinato rischio di morte periprocedurale. La probabilità di morte periprocedurale inserita nel modello è dello 0.64% (www.bcis.org.uk/audit/oct01.html). Il modello prevede poi la possibilità che, nell'arco del periodo di osservazione (12 mesi), il paziente sia colpito da infarto o si verifichi una restenosi clinica della lesione originariamente trattata. In quest'ultimo caso, le modalità di reintervento contemplate dal modello sono l'angioplastica, semplice o con stent e il bypass aortocoronarico. In via conservativa, le probabilità di accadimento di tutti gli eventi considerati nel modello sono state ipotizzate identiche nei due gruppi di trattamento confrontati, gruppi che differiscono quindi soltanto per la probabilità di reintervento per restenosi ad 1 anno dall'intervento iniziale. A titolo esemplificativo, in figura 1 viene riportato l'albero decisionale che riflette il possibile percorso di un paziente inizialmente sottoposto ad angioplastica con BMS.

Fonte dei dati di costo. Coerentemente con la prospettiva di studio utilizzata nel modello (SSR), sono stati inclusi nell'analisi i soli costi diretti sanitari, trascurando pertanto l'impatto economico delle alternative confrontate sul consumo di tempo libero e lavorativo dei pazienti nonché sulla fruizione di servizi non sanitari (ad esempio costi di trasporto, costi per l'assistenza informale non retribuita).

Inoltre, sempre in virtù della prospettiva adottata (SSR), l'assorbimento di risorse sanitarie è stato monetizzato applicando le tariffe di rimborso vigenti in Sicilia¹². Per quanto riguarda in particolare la valorizzazione del ricovero in seguito a procedura di angioplastica, è stato utilizzato il DRG 112 come *proxy* del costo della procedura e del ricovero a cui è stato aggiunto il costo degli stent impiantati così come risultavano dai database delle emodinamiche siciliane coinvolte nella "survey" che verrà descritta successivamente.

In tabella I sono riportati, per ogni tipo di procedura/evento incluso nel modello, i valori di costo e la fonte utilizzata per monetizzare il relativo consumo di risorse.

Fonte dei dati di restenosi clinica e di case-mix della popolazione. I dati di restenosi clinica ad 1 anno inseriti nel modello sono stati ricavati dalla letteratura disponibile e sono riportati in tabella II. In particolare, per quanto riguarda i tassi di reintervento in seguito ad

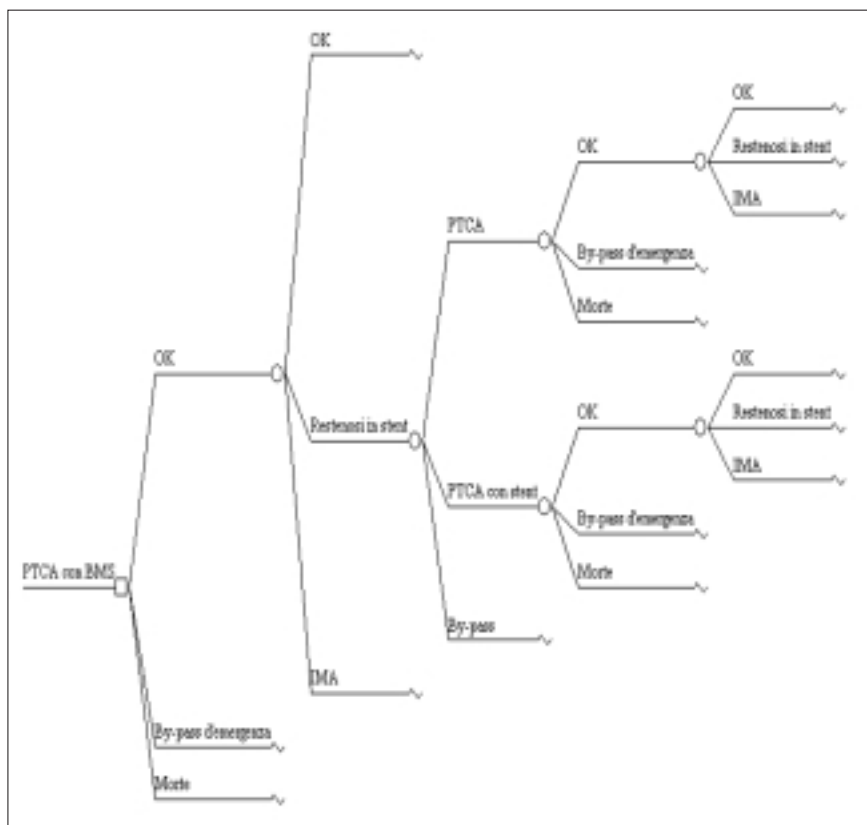


Figura 1. Percorso del paziente sottoposto ad angioplastica con stent. BMS = stent metallico; IMA = infarto miocardico acuto; PTCA = angioplastica coronarica.

Tabella I. Costi delle procedure/eventi inclusi nel modello.

Procedure/eventi	Valori di costo (€)	Fonte dati di costo
Bypass elettivo	13.854	Media dei DRG 106 (bypass con cateterismo) e 107 (bypass senza cateterismo) ponderata in base al numero di pazienti dimessi nel 2000*
Bypass d'emergenza	9.403	DRG 107
Angioplastica semplice	6.197	DRG 112
Angioplastica con stent convenzionale	7.386	DRG 112 + costo protesi per procedura
Angioplastica con stent medicato	9.372	DRG 112 + costo protesi per procedura
Infarto miocardico acuto	4.209	Media dei DRG 121 e 122 ponderata per il numero di pazienti dimessi nel 2000*

* <http://www.ministerosalute.it/linksanita/sdo/dati/agggregati/default.htm>**Tabella II.** Popolazioni analizzate.

	Popolazione (%)	TLR BMS a 12 mesi
Monovasali (lesioni corte in vasi normali)	44.8	12% ¹³
Monovasali (lesioni lunghe in vasi normali)	21	14.4% ¹³
Monovasali (vasi piccoli)	5	24%
Multivasali	29	17.7%
Case-mix	100	14.8%
Diabetici		22.1% ¹³

BMS = stent metallico; TLR = rivascularizzazione della lesione target.

angioplastica con BMS, la TLR clinica nelle procedure monovasali in lesioni corte all'interno di vasi normali è stata ricavata da una metanalisi di 6 trial clinici¹³, da cui è risultato un valore pari al 12%. La TLR delle procedure monovasali in lesioni lunghe (14.4%) è stata invece stimata applicando un rischio relativo di 1.2 rispetto alla TLR delle lesioni corte, come risultava dalla stessa metanalisi¹³. La TLR associata alle procedure monovasali in vasi piccoli (< 2.5 mm) si è ottenuta ipotizzando un rischio relativo, rispetto alla TLR delle procedure monovasali in lesioni corte (vasi normali), pari a 2. Il valore inserito nel modello è quindi pari al 24% ed è coerente con i risultati osservati in altri studi sui vasi di piccolo diametro^{14,15}. Infine, la TLR delle procedure multivasali è stata stimata ipotizzando un rischio relativo di 1.3 rispetto alla TLR del case-mix delle procedure monovasali. Il valore che ne è risultato (17.7%) è peraltro consistente con le TLR associate a procedure multivasali osservate in diversi studi. Si noti che il tasso di reintervento per il case-mix di monovasali è stato calcolato come media delle TLR dei tre sottogruppi di monovasali inclusi nell'analisi (lesioni corte in vasi normali, lesioni lunghe in vasi normali, vasi piccoli) ponderata per la percentuale di pazienti appartenente ad ogni sottogruppo (Tab. II), a sua volta ottenuta dai risultati della "survey" siciliana descritta successivamente. Per quanto riguarda la popolazione diabetica, applicando alla TLR del case-mix di procedure monovasali

e multivasali un rischio relativo di 1.49¹³, è stato possibile stimare una TLR del 22.1%.

I tassi di reintervento associati alla procedura di angioplastica con DES sono stati poi stimati applicando alla TLR del case-mix totale (14.8%) un tasso di efficacia relativa del DES pari al 75.5% (risultati studio SIRIUS a 12 mesi⁶).

Analisi di sensibilità. Allo scopo di testare la robustezza dell'analisi di base, sono state eseguite delle analisi di sensibilità ad una via variando i valori attribuiti alle variabili che incidono maggiormente sui risultati del modello decisionale: il tasso di efficacia relativa del DES e il prezzo della nuova tecnologia.

In particolare, il valore di efficacia relativa del DES rispetto al BMS è stato modificato considerando gli estremi dell'intervallo di confidenza al 95% come risultato dallo studio SIRIUS (66-88%). Per quanto riguarda il valore attribuito al prezzo della nuova tecnologia, è stato ipotizzato che all'aumento del numero di aziende produttrici del DES sia associata una riduzione del prezzo dello stent pari al 20% rispetto all'analisi di base.

Risultati

"Survey" multicentrica siciliana. Poiché il tasso di reintervento in seguito ad angioplastica cambia a se-

conda della tipologia di vaso/lesione trattata e il costo di ogni rivascularizzazione evitata può essere profondamente diverso a seconda del case-mix di pazienti trattati e della pratica clinica locale, è stata disegnata una "survey" originale che ha permesso di raccogliere informazioni sulla tipologia di pazienti afferente ai laboratori di emodinamica siciliani, sul numero medio di stent impiegato nelle diverse procedure e sulle modalità di trattamento delle restenosi intrastent.

La "survey" ha raccolto, retrospettivamente, sulla base dei database dei laboratori partecipanti, i dati relativi a 1891 procedure di angioplastica con stent su lesioni *de novo*. Le 7 strutture di emodinamica che hanno partecipato allo studio effettuano, in termini di volume di attività, ben il 74% di tutte le angioplastiche con stent eseguite in Sicilia (GISE, dati di attività 2002, www.gise.it).

A ciascun laboratorio è stato richiesto di compilare delle flow-chart nelle quali riportare il numero di procedure con stent effettuate su coronarie native nell'arco di un intervallo di osservazione predefinito. Tutte le strutture di emodinamica hanno riportato un periodo di osservazione pari a 6 mesi (da gennaio a giugno 2003).

Nelle flow-chart si è operata una distinzione fra procedure con stent monovasali e multivasali. Le procedure monovasali sono state ulteriormente suddivise a seconda dell'ampiezza del vaso trattato (minore e maggiore di 2.5 mm di diametro). Inoltre, per i vasi di diametro > 2.5 mm, è stata effettuata una distinzione nel numero di procedure a seconda della tipologia di lesione trattata (tipo A, B e C). Per ciascuna tipologia di procedura è stato anche riportato il numero totale di stent impiantati. Le procedure multivasali sono state invece distinte fra procedure bivasali, trivasali e maggiori di tre vasi. Per ogni tipo di intervento è stato indicato il numero di procedure con uno, due, tre o più stent. Anche in questo caso è stato riportato il numero totale di stent posizionati. È stato inoltre raccolto il numero di procedure e relativo numero di stent impiantati nei pazienti diabetici. Un'ulteriore flow-chart ha raccolto

informazioni relative alle attuali modalità di trattamento delle restenosi intrastent con tecniche tradizionali (angioplastica semplice, angioplastica con stent e bypass aortocoronarico).

Dall'analisi dei dati raccolti, la percentuale di patologia trattata è risultata monovasale nel 71% (range 51-92%) della popolazione generale (Tab. III). Il 63% delle lesioni monovasali trattate sono risultate < 18 mm di lunghezza e in vasi di calibro \geq 2.5 mm, il 29% lesioni lunghe (> 18 mm) in vasi di calibro \geq 2.5 mm, l'8% vasi piccoli (< 2.5 mm) (Tab. III).

Il numero medio complessivo di stent impiantati è stato di 1.3/paziente (range 1.12-1.47). In particolare, il numero di stent è risultato pari a 1.11/paziente (range 1.05-1.2) nelle procedure monovasali e pari a 1.78/paziente (range 1.32-2.12) in quelle multivasali. Il numero medio di stent impiantati nei pazienti diabetici è risultato pari a 1.22 per procedura (Fig. 2).

Il 42% dei casi analizzati di restenosi in stent (175 in totale) è stato trattato mediante angioplastica semplice, il 9% tramite bypass aortocoronarico, il 38% tramite angioplastica con BMS e il rimanente 11% mediante angioplastica con DES (Tab. III).

I dati ottenuti dalla "survey" siciliana sono stati poi inseriti all'interno del modello decisionale in modo tale da riflettere la più aggiornata situazione dell'interventistica coronarica locale. Per quanto riguarda in particolare i tassi di rivascularizzazione inseriti nel modello, le TLR associate ai diversi sottogruppi di pazienti sono state ponderate per la percentuale di pazienti appartenente a ciascun sottogruppo ottenuta dalla "survey". In tal modo, è stato possibile stimare una TLR clinica a 12 mesi dalla procedura di angioplastica iniziale che potesse riflettere la realtà siciliana.

Valutazione economica. I risultati del modello hanno evidenziato che la terapia con DES consente di evitare in media, rispetto alla terapia con BMS, 11.8 rivascularizzazioni su 100 pazienti nell'arco di 1 anno, con un beneficio maggiore per le categorie di pazienti e le tipologie di vasi trattati in cui il rischio di dover reintervenire

Tabella III. Case-mix anatomico dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PTCA) con stent e trattamento delle restenosi intrastent (popolazione generale).

Case-mix anatomico dei pazienti sottoposti a PTCA con stent (n = 1891)	
Monovasali	71%
Bivasali	23%
Trivasali	6%
Sottoclassificazione anatomica dei monovasali (n = 1347)	
Lesioni corte in vasi normali	63%
Lesioni lunghe in vasi normali	29%
Vasi piccoli	8%
Trattamento delle restenosi intrastent con procedure classiche (n = 175)	
PTCA	42%
PTCA con stent	38%
PTCA con stent medicato	11%
Bypass aortocoronarico	9%

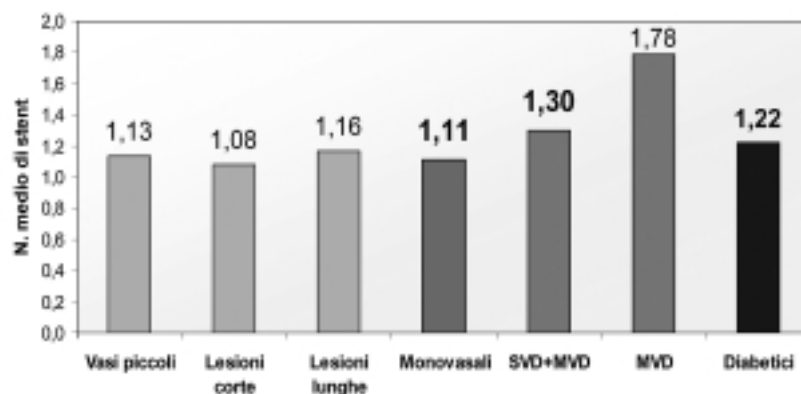


Figura 2. Numero medio di stent nel case-mix e nei diabetici. MVD = procedure multivasali; SVD = procedure monovasali.

per restenosi è per natura più elevato, diabetici e piccoli vasi. Per queste ultime tipologie di pazienti il modello prevede che la terapia con DES eviti 19.1 e rispettivamente 17.6 reinterventi nell'arco di 1 anno (Fig. 3).

In particolare, nel modello si stima che, in media, circa 15 pazienti su 100 trattati con BMS debbano essere sottoposti ad un ulteriore intervento di rivascularizzazione nell'arco di 1 anno dalla procedura iniziale contro 4 su 100 trattati inizialmente con DES.

Dal punto di vista economico, i risultati del modello evidenziano che, ove il BMS fosse sostituito con il DES, occorrerebbe sostenere un costo netto aggiuntivo

per il trattamento annuale di ogni paziente pari a € 931 (€ 9788 vs € 8857). Tale valore varia da €1344 per le procedure multivasali a € 75 per le procedure monovasali in vasi di piccolo calibro (Fig. 4). Ancora una volta, il rapporto costo-beneficio risulta più favorevole per le tipologie di lesioni/pazienti in cui il rischio di restenosi è per natura più elevato e al contempo il numero medio di stent impiantati per procedura è più ridotto (procedure monovasali in piccoli vasi e in pazienti diabetici). Per quanto riguarda le procedure multivasali, benché il rischio di restenosi a queste associato sia elevato, il costo netto aggiuntivo per il trattamento multi-

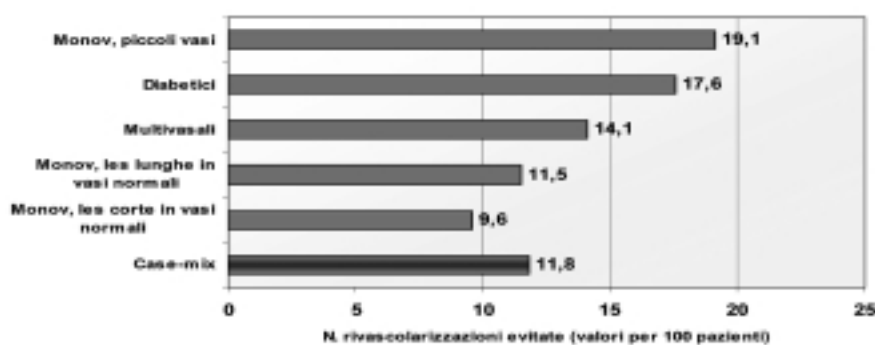


Figura 3. Numero di rivascularizzazioni evitate con stent medicato vs stent metallico entro 1 anno dalla procedura iniziale.

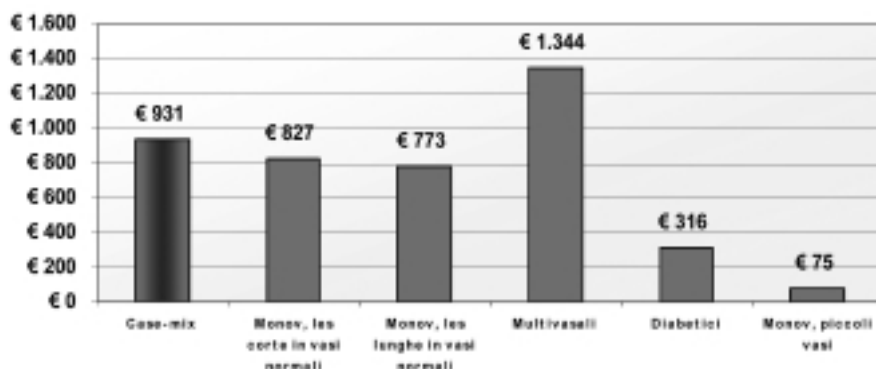


Figura 4. Costo incrementale annuale per paziente trattato con stent medicato vs stent metallico.

vasale è risultato più alto rispetto agli altri gruppi poiché su di esso incide il numero medio di stent utilizzati per procedura (1.78). I costi stimati per tutte le procedure tengono infatti conto del numero di stent, variabile a seconda della popolazione trattata. Il numero di stent impiantati per ogni tipologia di lesione/vaso trattato è stato ricavato dalla "survey" siciliana descritta in precedenza.

Analisi di sensibilità. Nelle figure 5 e 6 sono illustrati i risultati delle analisi di sensibilità ad una via sull'efficacia relativa del DES e sul prezzo di questa nuova tecnologia.

Dall'analisi sull'efficacia del DES non sono emerse variazioni di rilievo rispetto a quanto risultato nell'analisi di base, fatta eccezione per il gruppo dei piccoli vasi dove, per un livello di efficacia del DES pari all'88%, la nuova terapia non richiederebbe di sostenere un costo aggiuntivo per il trattamento annuale dei pazienti, ma comporterebbe invece un risparmio netto di € 134 a paziente.

Per un prezzo del DES pari all'80% di quello impiegato nell'analisi iniziale, si verifica invece un cambiamento di segno del risultato nel gruppo dei piccoli vasi e in quello dei pazienti diabetici dove alla terapia con DES sarebbe associato, rispetto al trattamento con BMS, un risparmio annuale netto di € 374 e, rispettiva-

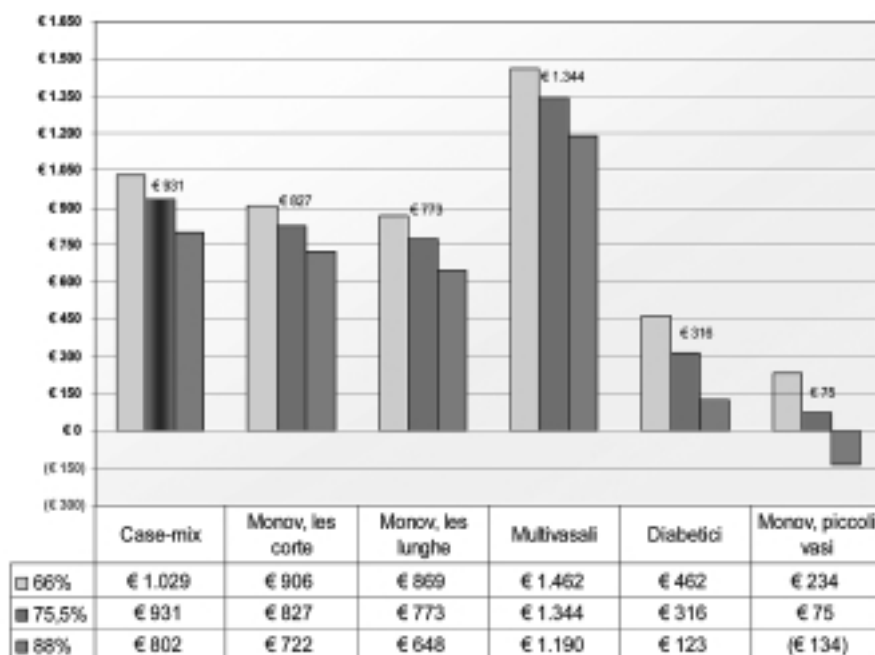


Figura 5. Analisi di sensibilità sul livello di efficacia relativa dello stent medicato.

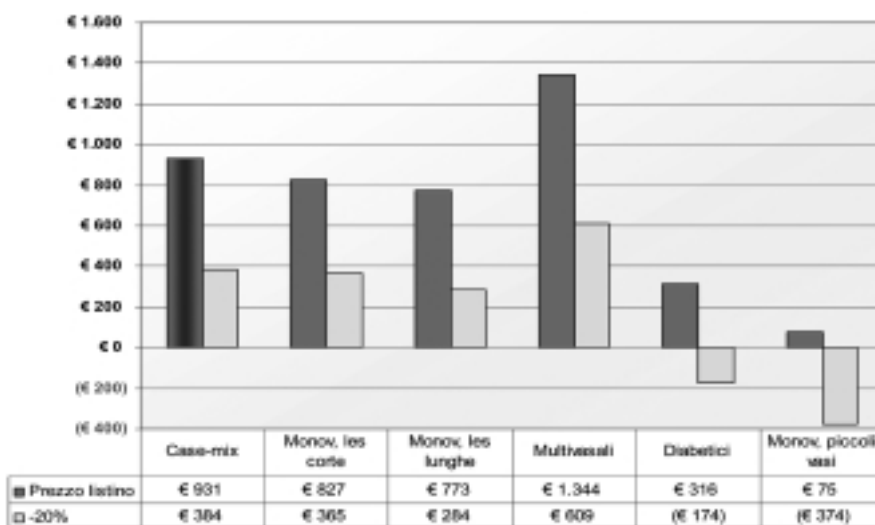


Figura 6. Analisi di sensibilità sul prezzo dello stent medicato.

mente, di € 174 a paziente. Tali risultati si mantengono peraltro invariati anche nell'ipotesi in cui l'efficacia relativa del DES diminuisca dal 75.5% (valore impiegato nell'analisi di base) al 66% (estremo inferiore dell'intervallo di confidenza al 95%, studio SIRIUS).

Discussione

L'approccio seguito per effettuare la valutazione economica del DES ha impiegato la tecnica dei modelli decisionali. Benché sicuramente studi osservazionali su pazienti reali sarebbero in grado di riflettere in maniera più accurata l'impatto clinico ed economico delle strategie terapeutiche confrontate, in assenza di dati empirici, i modelli decisionali rappresentano l'unica strategia di studio in grado di fornire indicazioni per prendere decisioni di politica sanitaria relative alla rimborsabilità delle nuove tecnologie da parte dei SSR e alla loro adozione da parte delle strutture sanitarie.

Secondo i risultati di questo modello, se come criterio di utilizzo della nuova tecnologia del DES si prendesse in considerazione esclusivamente il suo rapporto costo-beneficio, il nuovo DES non dovrebbe essere attualmente adottato in quanto l'ammontare di costi evitati e legati al più ridotto numero di reinterventi non è in grado, in alcun sottogruppo di pazienti analizzato, di recuperare il maggiore investimento finanziario iniziale per l'acquisto del DES. D'altra parte, però, nell'operare una scelta in campo sanitario, occorre prendere in considerazione, accanto al criterio della razionalità economica, anche la maggiore efficacia clinica di una nuova terapia. Contemperando i due criteri, i risultati di questo studio forniscono uno spunto di riflessione per le strutture ospedaliere, indicando l'adozione di DES in pazienti e tipologie di lesioni in cui il rapporto costo-beneficio del DES è più favorevole, vale a dire nelle popolazioni in cui il rischio di restenosi è più elevato e il numero di stent impiegati per procedura è più ridotto (diabetici e piccoli vasi), e l'utilizzo di BMS in popolazioni con più ridotto rischio di reintervento per restenosi intrastent. Un mix di utilizzo di questo tipo consentirebbe di assicurare un'elevata qualità dei servizi offerti dai laboratori di emodinamica siciliani e al contempo di contenere il problema della scarsità di risorse sanitarie.

In altri termini, in una politica sempre più tesa a razionalizzare il consumo di risorse sanitarie disponibili, l'impiego dei costosi DES non è giustificato da un punto di vista economico in popolazioni di pazienti e tipologie di lesioni in cui la procedura di angioplastica con BMS si associa comunque ad una ridotta probabilità di dover reintervenire per restenosi del vaso trattato.

Occorre tra l'altro tenere presente che il modello di valutazione economica qui presentato non tiene conto del fatto che non tutti gli stent tradizionali sono ugualmente efficaci nell'evitare le restenosi¹⁵⁻¹⁷ e che, recentemente, si sono resi disponibili degli stent di nuova ge-

nerazione composti di una lega al cobalto-cromo la cui tecnologia ha consentito, ad un prezzo pressoché comparabile a quello dei BMS, di dimezzare praticamente la quantità di metallo utilizzata e di diminuire, rispetto a questi ultimi, l'incidenza di restenosi.

Queste ultime considerazioni offrono un ulteriore spunto di riflessione per le strutture sanitarie che, in un'ottica di sempre maggiore attenzione all'utilizzo razionale delle risorse sanitarie, potrebbero impiegare gli stent di nuova generazione – o comunque BMS più efficaci di altri – in popolazioni a più ridotto rischio di restenosi e i DES, più efficaci di questi ultimi, nelle popolazioni in cui la probabilità di reintervento è più elevata. In tal modo, si potrebbe, a parità di risorse sanitarie, contribuire ad aumentare ulteriormente gli standard qualitativi dei servizi offerti dai laboratori di emodinamica siciliani.

Le conclusioni dello studio, specificatamente disegnato per la realtà siciliana e non generalizzabili al resto dell'Italia, sono comunque in linea con quanto deciso recentemente in Francia in merito al rimborso del DES, che viene accordato esclusivamente in specifici sottogruppi di pazienti ad alto rischio di restenosi (diabetici, piccoli vasi, arteria discendente anteriore sinistra prossimale). Inoltre, lo studio suggerisce indicazioni simili a quelle contenute nel documento di raccomandazioni sull'utilizzo degli stent coronarici redatto recentemente dal National Institute of Clinical Excellence inglese, istituzione incaricata dal Ministero della Salute di valutare le nuove tecnologie sanitarie (www.nice.org.uk).

Riassunto

Razionale. In recenti trial lo stent medicato ha dimostrato di ridurre l'incidenza di restenosi rispetto allo stent metallico. Poiché però il suo costo è superiore rispetto a quello dello stent tradizionale, lo studio ha valutato l'impatto economico derivante dalla sua adozione nella pratica clinica siciliana.

Materiali e metodi. Tramite un modello decisionale, è stata realizzata una simulazione del percorso clinico-terapeutico e dell'assorbimento di risorse sanitarie entro 12 mesi dall'intervento iniziale per un case-mix di pazienti monovasali e multivasali sottoposti ad angioplastica con stent medicato o metallico. I dati clinici sono stati ricavati dalla letteratura e adattati alla realtà siciliana grazie ai risultati di una "survey" originale che ha raccolto, sulla base dei database di 7 laboratori siciliani, informazioni sulla tipologia dei pazienti trattati, sul numero medio di stent impiegati nelle diverse procedure e sulle modalità di trattamento delle restenosi intrastent.

Risultati. Rispetto allo stent metallico, la terapia con stent medicato consente di evitare mediamente 11.8 rivascolarizzazioni su 100 pazienti trattati nell'arco di 1 anno. Con la nuova terapia occorrerebbe sostenere un costo netto aggiuntivo per il trattamento annua-

le di ogni paziente pari a € 931. Il rapporto costo-beneficio è più favorevole per le tipologie di lesioni/pazienti in cui il rischio di restenosi è per natura più elevato e al contempo il numero di stent impiegati per procedura è più ridotto (diabetici e piccoli vasi).

Conclusioni. Lo studio fornisce uno spunto di riflessione per le strutture ospedaliere indicando, in condizioni di scarsità di risorse sanitarie, l'adozione di stent medicati in pazienti a maggior rischio di restenosi (diabetici e piccoli vasi) e l'utilizzo di stent metallici in popolazioni con più ridotto rischio di reintervento. Un mix di utilizzo di questo tipo consentirebbe di contenere il problema della scarsità di risorse sanitarie e di assicurare al contempo un'elevata qualità dei servizi offerti dai laboratori di emodinamica siciliani.

Parole chiave: Analisi costo-beneficio; Costi; Stent medicato.

Appendice

Centri partecipanti alla "survey"

- Cardiologia Ospedale S. Luigi-S. Currò, ARNAS Garibaldi, S. Luigi-S. Currò, Ascoli-Tomaselli, Catania (Dr. Michele Gulizia)
- Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Ospedale Ferrarotto, Catania (Prof. Corrado Tamburino)
- Centro Cuore Morgagni, Pedara (CT) (Dr. Salvatore Tolaro)
- Casa di Cura Villa Maria Eleonora, Palermo (Dr. Arian Frasher, Dr. Antonio Rubino)
- Cardiologia, Ospedale Civico, Palermo (Dr. Ettore D'Antonio, Dr. Francesco Giambanco)
- Cardiologia, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina (Dr. Rosario Grassi)
- Cardiologia, Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania (Dr. Antonio Fiscella)
- Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni di Dio, Agrigento (Dr. Ignazio Vaccaro, Dr. Diego Milazzo)

Bibliografia

1. de Jaegere P, Serruys PW, Van Es GA, et al. Recoil following Wiktor stent implantation for restenotic lesions of coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 32: 147-56.
2. Serruys PW, Kiemeneij F, Macaya C, et al. A comparison of balloon expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENE-STENT Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 701-6.

3. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001; 87: 852-5.
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al, for the RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
6. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634-40.
7. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995; 332: 1004-14.
8. Grube E, Silber S, Hauptmann K, et al. TAXUS I: six and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.
9. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559-64.
10. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al, for the TAXUS IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
11. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2000.
12. Decreto 12-06-02 "Classificazione delle strutture sanitarie pubbliche e private e rideterminazione delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I, n. 30.*
13. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082-9.
14. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, et al. In stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 403-9.
15. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Predictive factors of early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 882-9.
16. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1283-8.
17. Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, et al. Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: a randomized comparison of five stent types in 1147 unselected patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 290-7.