

Costo ed efficacia clinica a lungo termine di darbepoetin- α nei pazienti in emodialisi: risultati degli ultimi 12 mesi di uno studio retrospettivo monocentrico italiano della durata di 24 mesi



Nicola Giotta ⁽¹⁾, Ercole Biamino ⁽¹⁾, Mario Eandi ⁽²⁾

ABSTRACT

The main aim of this retrospective study was to perform a pharmacoeconomic analysis of long term use of darbepoetin- α (DARB) after switch from erythropoietin- β (EPO- β) in treating chronic nephropathy-induced anemia in dialysed patients. Secondary objective was the assessment of the actual EPO- β -to-DARB dose conversion factor. We extracted data of 78 patients who have been treated with EPO- β for at least 6 months and then switched to DARB from the database of the dialysis center of the Asti (Piedmont, Italy) hospital. From these, we selected 47 patients (23 males and 24 females) who completed a 120-weeks follow-up treatment with DARB.

All patients were treated with a dose adjustment schedule to keep haemoglobin levels in the range 11-12g/dl. Pre-switch EPO- β administration was thrice a week, while DARB was administered once a week, both via intravenous. Initial DARB dose has been calculated on the basis of the theoretical 200:1 conversion factor. Actual cumulative EPO and DARB consumption was recorded for all patients. Drug costs were valued according to purchasing prices for the Italian National Health System (October 2006).

In the 24 pre-switch weeks the average cost (\pm SD) per patient for EPO- β was € 2,309.86 (\pm 1,434.78). In the 120 weeks of follow-up the average cost (\pm SD) per patient for DARB/24 weeks ranged from a minimum of € 1,487.09 (\pm 1,125.51) to a maximum of € 2,125.73 (\pm 1,546.85).

The switch of 47 patients to DARB produced an overall net saving for the dialysis centre estimated in 119,540.72 Euro/120 weeks, under the hypothesis that EPO- β semester costs remain constant: the conversion from EPO- β to DARB has the potential to maintain long term good haemoglobin control and induces significant savings for the National Health System.

However the dosage should be adjusted on an individual basis in order to avoid excessive fluctuation of Hb concentrations. The actual conversion factor resulted on average higher than theoretical factor settling to 240-280:1.

Keywords: darbepoetin- α (DARB), erythropoietin- β (EPO- β), cost-effectiveness, anemia, hemodialysis
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2007; 8(2): 61-69

INTRODUZIONE

I fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESP), prodotti mediante tecniche di ingegneria genetica, hanno rivoluzionato le modalità di trattamento dell'anemia associata all'insufficienza renale cronica (IRC), riducendo a casi eccezionali la necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue [1].

Il controllo dell'anemia mediante somministrazione di dosi adeguate di ESP comporta un sensibile aumento della sopravvivenza dei pazienti [2] con IRC e una significativa riduzione della loro morbilità [3,4], nonché del numero di ricoveri [5].

Obiettivo specifico del trattamento con ESP è riportare i livelli di emoglobina (Hb) dei pazienti dializzati a valori superiori alla soglia minima di 11,0 g/dl. Il limite superiore di Hb non è stato definito in modo univoco ma deve essere stabilito individualmente su base clinica, considerando i rischi di complicazioni da ematocrito troppo elevato, particolarmente critici per questi pazienti. Le linee guida consigliano di non superare stabilmente i 10 g/dl di Hb nei pazienti con IRC che presentano manifesta comorbilità cardiovascolare. Si può pertanto ritenere che il target terapeutico del trattamento con ESP sia, per la maggior parte dei pazienti affetti da IRC,

⁽¹⁾SOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile di Asti

⁽²⁾Cattedra di Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Torino

Corresponding author

Mario Eandi
mario.eandi@unito.it



quello di mantenere i livelli di Hb entro il range compreso tra 11 e 12 g/dl [6,7].

Stime attuate sulla base di modelli farmacocinetici-farmacodinamici indicano che la dose minima di ESP capace di attivare l'eritropoiesi è quella che induce concentrazioni midollari equivalenti di eritropoietina comprese fra 200 e 600 mU/ml [8].

La dose di mantenimento di ESP presenta una variabilità interindividuale molto elevata e può oscillare di oltre 10 volte da paziente a paziente per uno stesso target di emoglobina [9]. Non esistono parametri clinici o bioumorali che consentano di stabilire a priori la posologia di mantenimento necessaria.

Vista la variabilità di risposta alla terapia, di solito viene avviata una terapia con dosaggi molto bassi che vengono gradatamente aumentati fino ad ottenere la risposta desiderata.

Numerosi studi clinici, anche recenti, hanno dimostrato che una posologia individualizzata di ESP può riportare i livelli di emoglobina ed ematocrito ai valori target nell'80- 90% dei pazienti affetti da IRC [10].

I quattro ESP attualmente in commercio in Italia si differenziano principalmente per la diversa emivita plasmatica: l'epoetin- α (EPO- α), l'epoetin- β (EPO- β) e l'epoetin- δ (EPO- δ), di più recente commercializzazione, hanno un'emivita media di circa 8 ore, mentre la darbepoetin- α (DARB) ha un'emivita di circa 25 ore [11].

Il profilo farmacocinetico della DARB, caratterizzato da un'emivita circa 3 volte più lunga e da una clearance sistemica circa 4 volte inferiore rispetto alle altre ESP di I generazione, consente di allungare l'intervallo tra le dosi e di ridurre il numero delle somministrazioni. Inoltre, secondo alcuni autori l'uso della DARB, inducendo oscillazioni meno rapide e frequenti dello stimolo eritropoietico, comporterebbe una minore attivazione del processo di neocitolisi endoteliale che contribuisce all'instaurarsi dell'anemia nel paziente con IRC [12,13].

Infine, a differenza di quanto avviene con gli altri fattori stimolanti l'eritropoiesi, il rapporto dose-effetto della DARB non è influenzato dalla via di somministrazione e il passaggio dalla via endovenosa a quella sottocutanea non richiede aggiustamenti della posologia [9].

Diversi studi clinici hanno dimostrato che l'utilizzo di DARB per via endovenosa o sottocutanea con somministrazioni di dosi individualizzate ogni 1-2 settimane, consente di raggiungere e di mantenere i livelli target di emoglobina in una elevata percentuale di pazienti con IRC [14,15].

Il fattore di conversione iniziale da EPO- α o EPO- β , tre volte alla settimana a DARB, una volta alla settimana di 200 IU:1mcg è ancora oggetto di discussione, in quanto si basa sul rapporto tra le masse molecolari e non tiene conto delle variabili farmacocinetiche (dose uguale, profilo ematico diverso) e farmacodinamiche (profilo ematico uguale, risposta midollare diversa) delle varie molecole. In effetti, studi di confronto tra eritropoietine in pazienti in dialisi hanno permesso di evidenziare come nei pazienti passati da EPO- β a DARB secondo un fattore di conversione 200:1, sia stato successivamente possibile o necessario ridurre le dosi iniziali di DARB per mantenere il target terapeutico [15-17], evidenziando che per mantenere un adeguato livello di Hb sia necessario utilizzare un fattore di conversione tra EPO- β e DARB superiore all'iniziale 200:1.

In un precedente studio osservazionale retrospettivo monocentrico, condotto su pazienti dializzati, abbiamo documentato che il fattore reale di conversione da EPO- β , 3 volte a settimana ev, a DARB, 1 volta a settimana ev, poteva essere stimato mediamente nel rapporto 250-280 IU EPO- β : 1mcg DARB [18].

Lo switch da EPO- β a DARB può comportare un diverso costo di trattamento dell'anemia del dializzato. Nel nostro studio osservazionale abbiamo documentato un sensibile risparmio

	Campione totale N = 78 41M 37F		Campione con follow-up a 120 settimane N = 47 23M 24F	
	Età (anni)	Peso (kg)	Età (anni)	Peso (kg)
MEDIA	66,42	63,00	66,36	61,72
(95% CI)	(63,12-69,72)	(59,27-66,73)	(59,24-67,48)	(57,01-66,43)
DS	14,64	16,55	14,02	16,04
(95% CI)	(12,64-17,38)	(14,30-19,65)	(11,65-17,61)	(13,33-20,15)
MIN	28,35	31,00	28,35	31,00
1° Quartile	57,69	48,75	53,35	48,00
MEDIANA	69,22	60,50	66,72	60,00
(95% CI)	(65,64-72,17)	(57,00-68,00)	(59,72-70,31)	(56,38-66,62)
3° Quartile	76,74	73,250	73,56	71,00
MAX	89,90	107,00	89,75	107,00

Tabella I

Caratteristiche demografiche del campione

per il SSN nel passaggio dal trattamento con EPO- β a DARB.

In questa pubblicazione vengono presentati i risultati clinici e farmacoeconomici a lungo termine (120 settimane) della coorte di pazienti considerati nello studio sopra citato [18].

OBIETTIVI

Obiettivo principale di questo studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico, è attuare un'analisi farmacoeconomica a lungo termine di DARB per via endovenosa nel trattamento monosettimanale dell'anemia dei pazienti in emodialisi, in confronto col trattamento pre-switch di EPO- β somministrata per via endovenosa tre volte a settimana.

L'analisi viene attuata secondo la prospettiva del SSN italiano, confrontando costi ed efficacia dei due farmaci utilizzati in fase sequenziale, valorizzando i costi ai prezzi in vigore ad ottobre 2006.

Obiettivo secondario dello studio è la verifica del reale fattore di conversione tra dose di EPO- β e dose di DARB quale emerge dalla pratica clinica.

METODI

I metodi relativi al campione di pazienti analizzati, al trattamento dell'anemia, alla valutazione degli outcome, all'analisi dei costi e all'analisi statistica sono descritti nel nostro lavoro precedente [18].

Nel presente studio abbiamo incluso solo i 47 pazienti rimasti in trattamento con DARB per tutto il periodo di 120 settimane dopo lo switch da EPO- β . Si tratta di 23 uomini e 24 donne di età e peso con distribuzioni non significativamente differente da quelle del campione totale

Prezzo confezione al SSN (€)	
EPOETIN beta	
1.000 IU	12,71
2.000 IU	25,48
3.000 IU	38,20
4.000 IU	50,91
5.000 IU	63,63
6.000 IU	76,39
10.000 IU	127,30
20.000 IU	249,18
30.000 IU	370,43
DARBEPOETIN alfa	
10 mcg	32,12
15 mcg	48,18
20 mcg	64,22
30 mcg	96,34
40 mcg	128,45
50 mcg	160,58
60 mcg	192,70
80 mcg	256,92
100 mcg	321,15
150 mcg	481,72
300 mcg	755,08
500 mcg	1.258,47

Tabella II

Prezzo al SSN italiano per confezione dei prodotti disponibili in Italia a base di EPO- β e di DARB (PNF ottobre 2006).

(Tabella I). Come costo di acquisto dei farmaci abbiamo assunto il prezzo praticato al SSN secondo il Prontuario Farmaceutico Nazionale (ottobre 2006) (Tabella II).

	Dose cumulativa nell'intervallo di 24 settimane					
	EPO- β pre-switch (IU)	DARB post-switch (mcg)				
	1-24 sett.	1-24 sett.	25-48 sett.	49-72 sett.	73-96 sett.	97-120 sett.
Media	182.106	592	662	463	505	582
DS	114.721	422	482	350	499	526
Min	32.000	40	0	0	0	0
1° Quartile	93.500	315	375	240	210	250
Mediana	167.000	545	550	430	380	480
3° Quartile	243.500	705	920	605	660	860
Max	684.000	2.350	2.490	1.940	2.320	2.760

Tabella III

Distribuzione delle dosi cumulative individuali di EPO- β durante 24 settimane pre-switch e di DARB durante i 5 periodi successivi di 24 settimane post-switch

Test di Wilcoxon per dati appaiati:

DARB1-24 vs DARB49-72: P=0,013
DARB25-48 vs DARB49-72: P=0,001

DARB1-24 vs DARB73-96: P=0,05
DARB25-48 vs DARB73-96: P=0,004

	Dose media settimanale nell'intervallo di 24 settimane					
	EPO- β pre-switch (IU)	DARB post-switch (mcg)				
	1-24 sett.	1-24 sett.	25-48 sett.	49-72 sett.	73-96 sett.	97-120 sett.
Media	7.588	24,68	27,58	19,29	21,04	24,25
DS	4.780	17,59	20,07	14,60	20,81	21,90
Min	1.333	1,67	0,00	0,00	0,00	0,00
1° Quartile	3.896	13,13	15,63	10,00	8,75	10,42
Mediana	6.958	22,71	22,92	17,92	15,83	20,00
3° Quartile	10.146	29,38	38,33	25,21	27,50	35,83
Max	28.500	97,92	103,75	80,83	96,67	115,00

Tabella IV

Distribuzione delle dosi settimanali individuali nel periodo di 24 settimane di trattamento con EPO- β pre-switch e con DARB post-switch

Test di Wilcoxon per dati appaiati:

DARB1-24 vs DARB49-72: P=0,013
DARB25-48 vs DARB49-72: P=0,001

DARB1-24 vs DARB73-96: P=0,05
DARB25-48 vs DARB73-96: P=0,004

Analisi statistica

Abbiamo prodotto un'esaustiva analisi statistica descrittiva per ogni gruppo di dati omogenei, stimando la media e la deviazione standard (DS), la mediana e il 1° e 3° quartile. Il test di normalità è stato attuato con il metodo di Anderson-Darling. La quasi totalità dei gruppi di dati relativi ai parametri considerati non presentava una distribuzione normale. Pertanto, l'analisi statistica di significatività per confrontare la distribuzione di due gruppi di dati appaiati di un parametro entro lo stesso campione è stata attuata mediante il test non parametrico Wilcoxon Signed Ranks Test.

Software

I dati sono stati tabulati con Excel 2003.

L'analisi statistica descrittiva è stata attuata con Excel 2003. I test non parametrici di significatività (test di Wilcoxon per dati appaiati) sono stati effettuati mediante SPSS 14.0.

RISULTATI

Dosi e consumi di eritropoietine

Le Tabelle III e IV riportano la statistica descrittiva delle dosi cumulative e delle dosi settimanali di EPO- β e i di DARB.

Il test di Wilcoxon per dati appaiati indica una differenza significativa nel confronto dei dati del 1° con il 3° e il 4° semestre e nel confronto dei dati del 2° con il 3° e il 4° semestre. Le Figure 1 e 2 riassumono l'andamento delle mediane (1° e 3° quartile) e delle medie \pm DS delle dosi settimanali di EPO- β e di DARB.

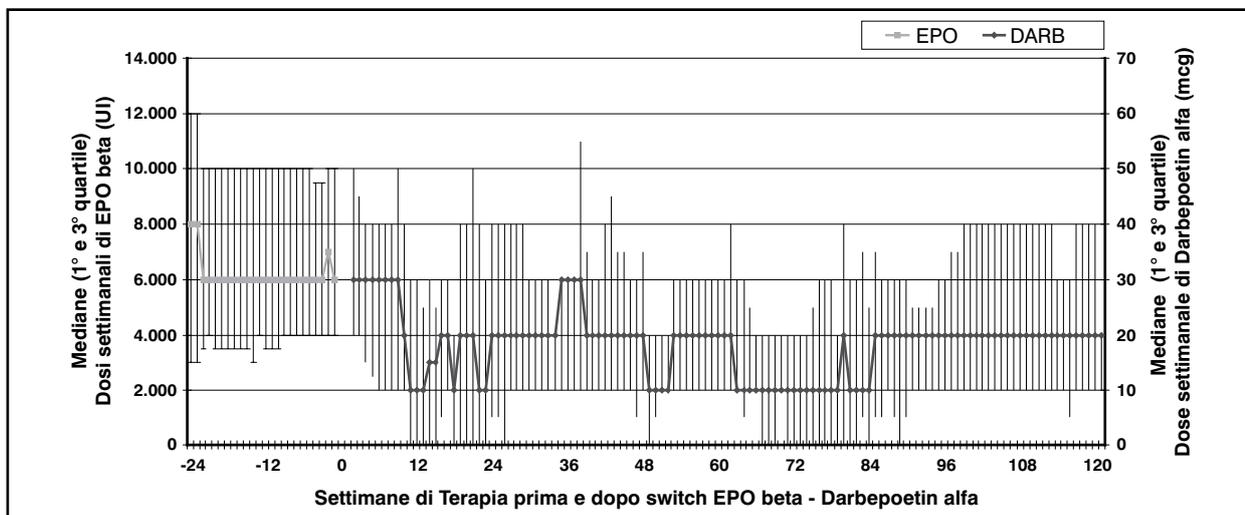


Figura 1

Trend delle mediane (1° e 3° quartile) delle dosi settimanali di EPO- β pre-switch e di DARB post-switch nel campione di 47 pazienti. Le settimane di ciascun paziente sono sincronizzate sullo switch (settimana zero)

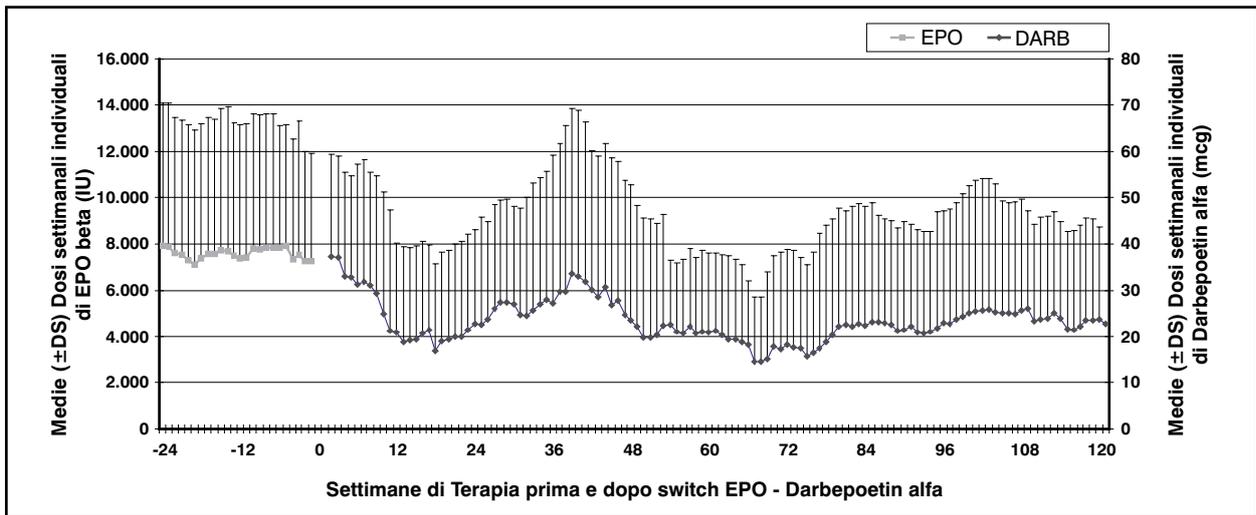


Figura 2

Trend delle medie (\pm DS) delle dosi settimanali di EPO- β e di DARB somministrate al campione di 47 pazienti rispettivamente 24 settimane prima e 120 settimane dopo lo switch. Le settimane di ciascun paziente sono sincronizzate sullo switch (settimana zero)

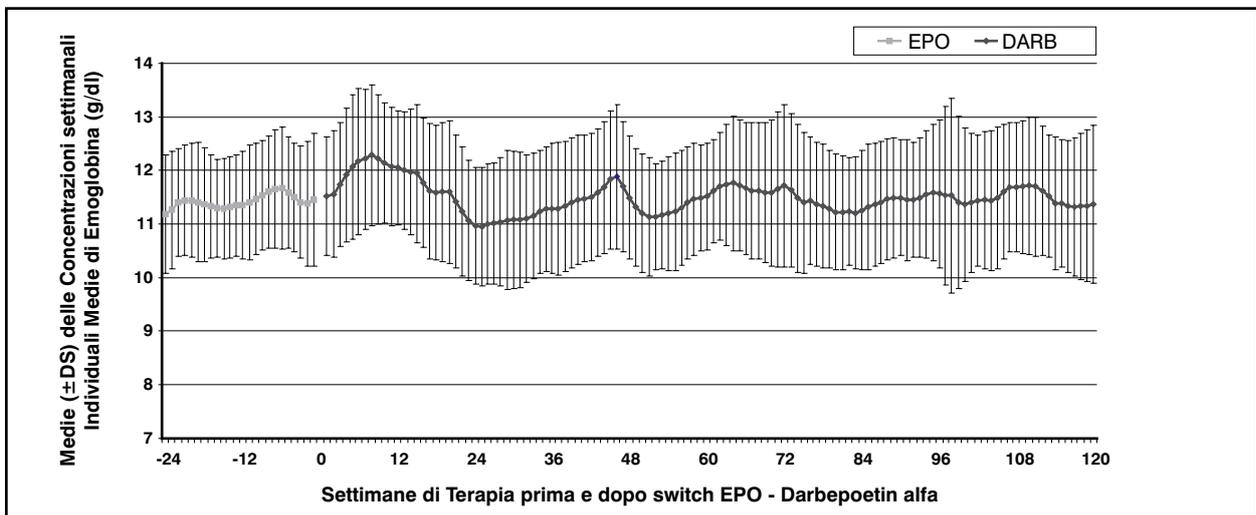


Figura 3

Trend delle medie (\pm DS) delle concentrazioni settimanali medie di Hb registrate nel campione base di 47 pazienti nelle 24 settimane prima e nelle 120 settimane dopo lo switch. Le settimane di ciascun paziente sono sincronizzate sullo switch (settimana zero).

Risultati del trattamento eritropoietico

La Figura 3 rappresenta l'andamento delle medie (\pm DS) delle concentrazioni settimanali di Hb. La Figura 4 riporta le distribuzioni delle medie individuali delle concentrazioni settimanali di Hb con EPO- β e con DARB. Nessuna differenza significativa è stata evidenziata tra gli ultimi 4 semestri di trattamento con DARB, ad indicare una sostanziale stabilizzazione dopo un primo periodo dovuta all'aggiustamento delle dosi di DARB.

Fattore di conversione tra dose di EPO- β e dose di DARB

La dose iniziale di DARB è stata scelta sulla base dell'ultima dose settimanale di EPO- β , adottando il fattore di conversione 200IU:1mcg indicato come fattore di conversione iniziale nel riassunto delle caratteristiche di prodotto.

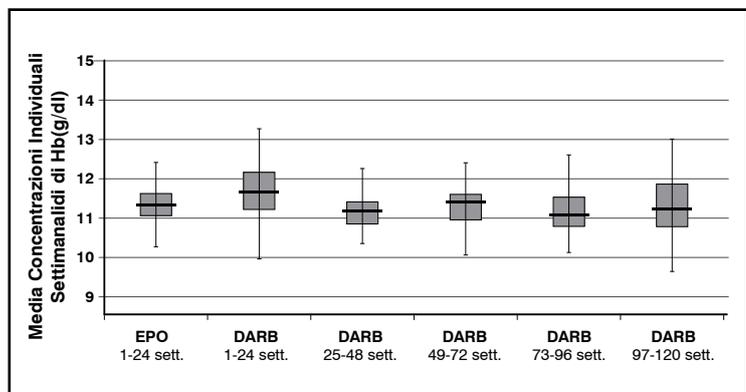


Figura 4

Boxplot delle medie individuali delle concentrazioni settimanali medie di Hb stimate per ognuno dei successivi periodi di 24 settimane di trattamento con EPO- β pre-switch e quindi di DARB post-switch

Test di Wilcoxon per dati appaiati:

DARB1-24 vs EPO- β 1-24: P=0,002 DARB1-24 vs DARB25-48: P<0,001
 DARB1-24 vs DARB49-72: P=0,008 DARB1-24 vs DARB73-96: P=0,003

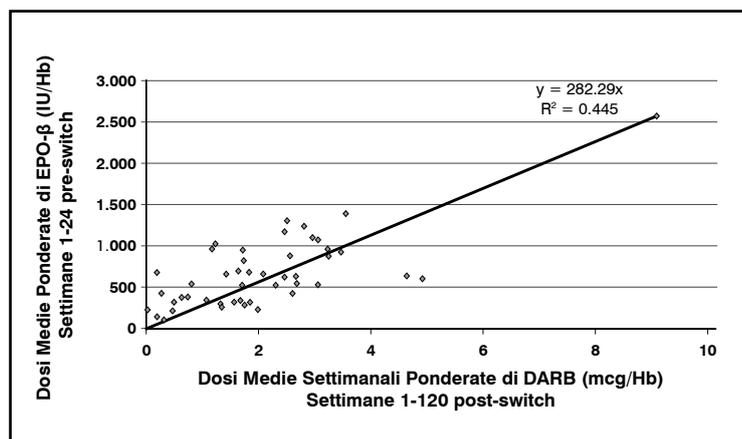


Figura 5
Correlazioni tra media individuale delle dosi settimanali di EPO- β nelle 24 settimane pre-switch e media individuale delle dosi settimanali di DARB nelle 120 settimane post-switch

Successivamente le dosi di DARB sono state aggiustate per mantenere i livelli di Hb a target; ciò ha comportato una progressiva riduzione delle dosi con una variazione del fattore di conversione reale che risulta compreso fra 320 e 400 UI:1mcg. La media delle dosi settimanali dei due farmaci è stata normalizzata rispetto alla media dei livelli settimanali di Hb. Le medie delle dosi di EPO- β e delle relative concentrazioni di Hb sono state stimate sui valori registrati nelle 24 settimane precedenti lo switch, mentre le medie delle dosi di DARB e delle rispettive concentrazioni di Hb sono state stimate sull'intero arco delle 120 settimane post-switch.

La Figura 5 riporta la correlazione tra medie individuali delle dosi ponderate di EPO- β somministrate nelle 24 settimane pre-switch e medie individuali delle dosi ponderate di DARB somministrate nelle 120 settimane post-switch. La correlazione rettilinea risulta significativa e la pendenza della retta indica un fattore di

proporzionalità di 282,29 tra dosi ponderate di EPO- β e dosi ponderate di DARB.

Pertanto una stima corretta del fattore di conversione tra EPO- β e DARB va posta nel rapporto medio di 280 IU:1 mcg.

Analisi dei costi e dell'impatto sul budget del SSN

L'analisi dei costi di acquisto delle dosi di EPO- β e di DARB, somministrate rispettivamente nel semestre pre-switch e nei 5 semestri post-switch, è riportata nella Tabella V. I costi sono calcolati sul prezzo dei farmaci all'ospedale aggiornato ad ottobre 2006.

Il fabbisogno di EPO- β nelle 24 settimane pre-switch ha comportato un costo medio (\pm DS) di acquisto per paziente di € 2.309,86 (\pm € 1.434,78) e un costo mediano di € 2.125,91.

Il fabbisogno di DARB nei 5 periodi di 24 settimane post-switch ha comportato un costo medio (\pm DS) di acquisto per paziente variabile da un minimo di € 1.487,09 (\pm € 1.125,51) del 3° semestre ad un massimo di € 2.125,73 (\pm € 1.546,85) del secondo semestre. La mediana del costo semestrale di acquisto di DARB variava da un minimo di € 1.220,56 del 4° semestre ad un massimo di € 1.766,60.

Il costo medio/paziente e il costo mediano del semestre di trattamento con EPO- β sono risultati sempre più elevati in confronto con quelli di DARB registrati nei 5 semestri post-switch.

Il test di Wilcoxon per dati appaiati ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i costi di acquisto semestrali di EPO- β e i costi di acquisto di DARB relativi al 1°, 3°, 4° e 5° semestre post-switch.

Differenze significative sono state osservate anche tra i costi di acquisto di DARB relativi ai primi tre semestri post-switch, mentre differenze non significative sono risultate quelle relative agli ultimi tre trimestri.

	EPO pre-switch (€)	DARB post-switch (€)				
	1-24 sett.	1-24 sett.	25-48 sett.	49-72 sett.	73-96 sett.	97-120 sett.
Media	2.309,86	1.902,26	2.125,73	1.487,09	1.621,72	1.869,11
DS	1.434,78	1.355,90	1.546,85	1.125,51	1.603,85	1.687,91
Min	407,36	128,48	0,00	0,00	0,00	0,00
Mediana	2.125,91	1.750,54	1.766,60	1.381,16	1.220,56	1.541,76
Max	8.461,84	7.548,20	7.997,88	6.231,28	7.451,84	8.865,12

Tabella V
Distribuzione dei costi di acquisto semestrali di EPO- β pre-switch e di DARB post-switch stimati nel campione di 47 pazienti a carico del SSN (prezzi ottobre 2006)

Test di Wilcoxon per dati appaiati:

- EPO- β 1-24 vs DARB1-24: P=0,007
- EPO- β 1-24 vs DARB73-96: P=0,001
- DARB1-24 vs DARB47-72: P=0,013
- DARB25-48 vs DARB73-96: P=0,004
- EPO- β 1-24 vs DARB47-72: P<0,001
- EPO- β 1-24 vs DARB97-120: P=0,011
- DARB25-48 vs DARB47-72: P=0,001



	1-24 sett. (€)	25-48 sett. (€)	49-72 sett. (€)	73-96 sett. (€)	97-120 sett. (€)	Tot 1-120 sett. (€)
Costo Medio/Paziente						
DARB	1.902,26	2.125,73	1.487,09	1.621,72	1.869,11	9.005,90
EPO	2.309,86	2.309,86	2.309,86	2.309,86	2.309,86	11.549,32
Risparmio						
Per paziente	407,61	184,14	822,78	688,15	440,75	2.543,42
Sul campione 47 paz	19.157,60	8.654,36	38.670,50	32.342,86	20.715,42	119.540,72

Tabella VI

Analisi dei potenziali risparmi per il SSN italiano realizzabili attuando lo switch da EPO- β a DARB, nell'ipotesi che i costi semestrali di EPO- β siano costanti

La conversione dei pazienti da EPO- β a DARB o l'utilizzo ex-novo di DARB nei pazienti in dialisi può comportare un significativo risparmio per il SSN. Assumendo che il costo semestrale di acquisto di EPO- β sia costante, abbiamo stimato il risparmio potenziale per paziente e per centro dialisi a vantaggio del SSN, partendo dai dati ottenuti con questo studio. I risultati sono riportati nella Tabella VI.

Il costo medio/paziente per l'acquisto di DARB consumato in 120 settimane è stato stimato in € 9.005,90. Il costo medio/paziente per l'acquisto di EPO- β necessario al fabbisogno di analogo periodo dovrebbe ammontare a € 11.549,32. Usare DARB al posto di EPO- β può dunque consentire un risparmio medio per paziente di € 2.543,42 su 120 settimane di trattamento. Complessivamente lo switch dei 47 pazienti analizzato ha comportato un risparmio per il centro dialisi e quindi per il SSN stimabile complessivamente in € 119.540,72.

DISCUSSIONE

Il profilo di costo-efficacia della DARB nel trattamento dei pazienti in dialisi è stato analizzato in un nostro precedente lavoro [18]. Secondo questo studio l'utilizzo di DARB risultava conveniente per il SSN perché, a parità di risultati clinici con EPO- β , consentiva di ottenere un sensibile risparmio medio per paziente dializzato.

Il presente studio è la continuazione del precedente e si basa sui dati dei 47 pazienti rimasti in trattamento a lungo termine con DARB per almeno 120 settimane. Lo studio ha dimostrato che l'utilizzo a lungo termine di DARB in monosomministrazione settimanale per via endovenosa a dosi individualizzate è in grado di mantenere le concentrazioni di Hb nel target terapeutico previsto dalle Linee Guida in modo analogo a quanto osservato durante la fase pre-switch nella quale i pazienti erano in trattamento con EPO- β tre volte a settimana.

La risposta eritropoietica a DARB, così come a EPO- β , ha evidenziato un'elevata variabilità interindividuale correlabile prevalen-

temente al differente livello di sensibilità del soggetto allo stimolo.

I dati di consumo, da soli o rapportati ai livelli di Hb, indicano che il fabbisogno di DARB diminuisce nelle settimane successive alla conversione, assestandosi nel lungo termine attorno ad un rapporto di conversione posologico di 280-300:1, sensibilmente più elevato dell'iniziale rapporto teorico 200:1.

Pertanto, possiamo concludere affermando che il fattore di conversione dovrebbe essere collocato tra 250:1 e 280:1, confermando i risultati del precedente lavoro [18].

D'altra parte, una stima del fattore di conversione analoga alla nostra è stata ottenuta in uno studio controllato randomizzato monocentrico condotto su 81 pazienti da Tolman e collaboratori [17]. In questo lavoro la scelta della dose iniziale di DARB veniva fatta secondo il classico fattore di conversione 200:1, ma il successivo aggiustamento della posologia per mantenere i livelli di Hb entro il target terapeutico ha comportato una sensibile riduzione delle dosi di DARB con un conseguente innalzamento del fattore di conversione al rapporto medio di 260:1.

L'analisi farmaco-economica condotta nel presente studio ha dimostrato che la conversione dal trattamento con EPO- β , 3 volte a settimana, al trattamento con DARB, 1 volta a settimana, può risultare molto conveniente per il SSN e può comportare significativi risparmi sulla spesa farmaceutica. Utilizzando i prezzi dei farmaci applicati al SSN (ottobre 2006), abbiamo stimato che il risparmio medio per paziente, nell'arco delle 120 settimane considerate, può essere di ben € 2.543. Lo switch dei 47 pazienti analizzati avrebbe indotto un risparmio totale sulla spesa farmaceutica del SSN di ben € 119.540. Se si considera inoltre che il costo di EPO- β è stato incrementato del 5% nel marzo 2007, la stima del potenziale risparmio che un centro di dialisi potrebbe realizzare utilizzando DARB invece di EPO- β sarebbe ancora maggiore.

Questo risultato è correlato al fattore di conversione reale che si è potuto attuare nel lungo termine. Infatti, in base al fattore di conversione

ufficiale di 200:1 e ai prezzi per il SSN, il costo di acquisto di DARB risulterebbe superiore di ben il 26% rispetto a quello dell'equivalente dose di EPO- β (Tabella III). Nell'uso effettivo a lungo termine di DARB il fattore di conversione è stato di mediamente di 300:1 e il ridotto consumo di DARB, rispetto al teorico atteso, ha indotto il risparmio sulla spesa farmaceutica riportato in questa analisi.

La stima del risparmio è peraltro conservativa perché non abbiamo considerato i cosiddetti "costi nascosti" correlati al consumo di materiali e al tempo necessari per la preparazione e la somministrazione delle dosi. Tali costi, se conteggiati, aumenterebbero la convenienza attribuita a DARB, essendo questa somministrata solo una volta a settimana, mentre l'EPO- β viene generalmente somministrata tre volte a settimana. Riteniamo che non possano essere rilevanti eventuali altri costi nascosti, come

quelli indotti da reazioni avverse, perché comuni ai due farmaci.

Infine, la stima può essere considerata robusta perché l'analisi statistica ha dimostrato che le differenze di efficacia clinica a lungo termine tra i due farmaci, usati alle posologie individualizzate secondo strategie adattative, non sono risultate significative. Nel caso in esame si possono, dunque, applicare i criteri decisionali della tecnica "minimizzazione dei costi" e decidere esclusivamente in base al confronto dei costi.

I costi di trattamento a lungo termine dei pazienti in emodialisi con DARB, a parità di livelli target di emoglobina mantenuti, risultano essere significativamente inferiori a quelli di un equivalente trattamento con EPO- β .

DISCLOSURE

Il presente studio è stato supportato da Amgen S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Horl WH. A need for an individualized approach to end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 6):17-21
2. Iaina A, Silverberg DS, Wexler D. Therapy insight: congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia, the cardio-renal-anemia syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:95-100
3. Rossert J, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 359-62
4. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77:176-85
5. Mocks J, Franke W, Ehmer B, Scigalla P, Quarder O. Analysis of safety database for long-term epoetin-beta treatment. A meta-analysis covering 3697 patients. In: Koch KM, Stein G (eds). *Pathogenetic and Therapeutic Aspects of Chronic Renal Failure*. New York: Marcel Dekker, 1997.
6. Canavese C, Strippoli GFM, Bonomini M, Triolo G. Target ottimale di emoglobina per l'insufficienza renale cronica: linee guida. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2007; 24 (S37): S 99-106
7. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2): ii1-47
8. Piccoli A, Malagoli A, Komninos G, Pastori G. Subcutaneous epoetin-alpha every one, two, and three weeks in renal anemia. *J Nephrol* 2002; 15: 565-74
9. Besarab A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: S13-S22
- 10 Marsh WA, Rascati KL. Meta-analyses of the effectiveness of erythropoietin for end-stage renal disease and cancer. *Clin Ther* 1999; 21: 1443-55

11. Deicher R, Horl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2004; 64: 499-509
12. Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, Whitley CE, Hachey DL, Suki W. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:59-62
13. Trial J, Rice L, Alfrey CP. Erythropoietin withdrawal alters interactions between young red blood cells, splenic endothelial cells, and macrophages: an in vitro model of neocytolysis. *J Investig Med* 2001; 49: 335-45
14. Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 576-81
15. Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, Haag-Weber M, Gill C, Wagner J, et al. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1224-30
16. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362-69
17. Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured Conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1463-70
18. Eandi M, Giotta N, Biamino E, Russo R, Gianino MM. Analisi costo-efficacia di darbepoetina dopo switch da epoietina-beta nei pazienti in emodialisi: studio retrospettivo monocentrico italiano. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2006; 7: 45-62