



ORIGINAL
RESEARCH

Analisi di budget impact sull'utilizzo di paracalcitolo nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario associato a malattia renale cronica

Budget impact analysis of the use of paricalcitol for the treatment
of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease

Valentina Lorenzoni¹, Giuseppe Turchetti¹

¹ Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italia

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluation of the budget impact of the use of paricalcitol (compared to alternative treatment) for secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with chronic kidney disease (CKD) when used at two different timing of therapy.

METHODS: Two Markov models related to a different timing of treatment have been developed: the intermediate stage of chronic kidney disease (CKD3) and the dialysis stage. The analysis was conducted with the perspective of the Italian National Health System and over a 5-year time horizon. The clinical and economic data used in the model were derived from the literature and other assumptions were made based on the opinion of clinical experts. Univariate sensitivity analysis was conducted to test the robustness of the results.

RESULTS: The base case shows that starting paricalcitol treatment from the dialysis stage (considering 13,311 possible candidates) is associated with a reduction in direct costs from € 1,782,921,351 to € 1,622,357,209 over 5 years. Furthermore, considering a collective of 1,000 subjects eligible and starting treatment with paricalcitol since the intermediate stages of the CKD, is associated with an overall cost saving of € 1,197,500.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: Paricalcitol is expected to be cost-saving in patients with SHPT in Italy considering both the therapeutic indications of the drug. Moreover, despite the higher cost of using paricalcitol in pre-dialysis stage, an early treatment of SHPT determine an overall decrease in direct medical costs.

Keywords

Budget impact analysis; Paricalcitol; Secondary hyperparathyroidism; Chronic kidney disease

INTRODUZIONE

La malattia renale cronica (MRC) è una patologia caratterizzata da una progressiva e irreversibile diminuzione della funzionalità renale che porta all'insufficienza renale cronica (IRC) ed esita nella perdita completa dell'attività del rene e quindi nella necessità di trattamento dialitico o nel trapianto renale. La progressione dell'IRC comporta un elevato rischio di mortalità anche tra i pazienti allo stadio intermedio della malattia e si caratterizza per un'elevata presenza di complicanze a carico di tutto l'organismo.

Data la diffusione e la dimensione del fenomeno legata alla molteplicità di complicanze associate, tale patologia è attualmente riconosciuta come una vera e propria emergenza di salute pubblica a livello internazionale [1]. Negli ultimi anni la prevalenza della malattia renale cronica è progressivamente aumentata ed è destinata a crescere ulteriormente nel futuro in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento della prevalenza di fattori di rischio associati alla sua insorgenza quali il diabete, l'ipertensione e la sindrome metabolica in generale.

Corresponding author

Giuseppe Turchetti,
PhD Istituto di
Management, Scuola
Superiore Sant'Anna
g.turchetti@sssup.it

Disclosure

The authors have
no conflict of
interest to report

Le stime di prevalenza elaborate negli ultimi anni indicano un dato compreso tra il 2% e il 44% [2], che varia notevolmente da paese a paese e in relazione alle caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti. In base ai dati preliminari dello studio CARHES il dato di prevalenza stimato nel contesto nazionale italiano si colloca vicino all'estremo inferiore del range individuato a livello mondiale con un valore pari all'8% circa [3].

La MRC rappresenta non solo un'emergenza clinica ma anche una reale priorità da affrontare in termini di sostenibilità economica. In Italia le stime dei costi diretti sanitari elaborate da Cicchetti et al. [4] e comprendenti costi del trattamento farmacologico, visite specialistiche, esami di laboratorio, prestazioni di diagnostica e ospedalizzazioni indicano un aumento esponenziale dei costi legato al progredire dello stadio di malattia. Lo studio ha stimato nel 2009 un costo annuo per paziente pari a € 450 negli stadi iniziali della malattia (CKD1 e CKD2) che passa a € 890 per i soggetti allo stadio CKD3, € 3.392 nello stadio CKD4 fino a raggiungere € 52.830 nello stadio terminale, CKD5.

Numerosi studi hanno inoltre mostrato come siano essenzialmente la presenza di complicanze e il raggiungimento dello stadio finale della malattia, con il conseguente ricorso alla terapia sostitutiva, i fattori che comportano un aumento esponenziale dei costi associati alla malattia [5]. Tra le complicanze associate alla malattia renale cronica, l'iperparatiroidismo secondario (IPTS) è una delle più frequenti fin dalle prime fasi della malattia. La compresenza di IPTS comporta un aggravamento del quadro clinico del paziente con conseguente significativo aumento dei costi di gestione del paziente [6].

Data l'associazione dell'IPTS con l'insorgenza di complicazioni cardiovascolari, una delle principali cause di morte nei pazienti affetti da MRC, il trattamento e la prevenzione di questa condizione rappresentano un punto chiave nella gestione del paziente affetto da MRC [7].

Negli ultimi decenni l'interesse per l'identificazione di un trattamento efficace dell'IPTS ha portato all'introduzione sul mercato di nuovi farmaci alcuni dei quali sono stati introdotti nella pratica clinica corrente modificando gli schemi terapeutici esistenti: i chelanti del fosforo non contenenti calcio, i calcio mimetici (es. cinacalcet) e gli attivatori selettivi della vitamina D (VDRA), sono infatti divenuti le alternative terapeutiche elettive per il trattamento dell'IPTS nel paziente con MRC. In particolare paracalcitolo, VDRA di terza generazione, rappresenta il farmaco tra i più utilizzati nella classe per

la comprovata efficacia e per la possibilità di utilizzo anche negli stadi intermedi della MRC [8-10].

Anche nel contesto italiano attuale, cinacalcet in *add-on* a vitamina D, spesso rappresentata da calcitriolo e paracalcitolo, rappresentano, con indici di penetrazione sensibilmente differenti, i farmaci maggiormente impiegati per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in soggetti con MRC [11].

Molteplici studi mostrano un'efficacia sovrapponibile delle due opzioni terapeutiche nella riduzione dei livelli di paratormone in pazienti dialitici [9,12], mentre una tendenza all'insorgenza di un maggior numero di eventi avversi associati al trattamento con cinacalcet è stata rilevata da alcuni studi [12]. Ricerche recenti hanno tuttavia evidenziato come, al di là dell'efficacia nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario, le due terapie mostrino una diversa capacità di influire sul decorso della malattia renale e sul controllo delle altre complicanze associate con implicazioni non trascurabili a livello clinico ed economico.

In particolare, nell'ultimo decennio numerose evidenze hanno mostrato come l'utilizzo di paracalcitolo per il trattamento dell'IPTS in pazienti con MRC possa indurre una riduzione dei livelli di proteinuria tale da rallentare il decorso della malattia renale [13-17] mostrando implicazioni significative anche nel controllo dell'anemia renale, delle complicanze cardiovascolari e nella probabilità di sopravvivenza in pazienti allo CKD5 [18,19]. Nell'ottica di identificare il trattamento ottimale per l'IPTS nel paziente affetto da malattia renale, accanto alla valutazione clinica, ai fini decisionali e programmatici diventa necessario effettuare anche un'analisi dell'impatto economico a livello di Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Data la mancanza di studi concernenti l'impatto economico dell'utilizzo di paracalcitolo, presente sul mercato con il nome commerciale Zemplar[®], per il trattamento dell'IPTS nel paziente con MRC nel contesto italiano, lo scopo del presente studio è evidenziare le implicazioni di spesa per il Sistema Sanitario Nazionale derivanti dall'utilizzo di Zemplar[®] in confronto ad altre opzioni terapeutiche adottate attualmente nel panorama nazionale. In particolare, data l'indicazione all'uso del farmaco sia in fase dialitica – utilizzando la formulazione endovenosa – sia negli stadi pre-dialitici – utilizzando la formulazione orale –, l'analisi si propone di valutare l'impatto sul budget derivante dall'uso del farmaco e considerando un diverso timing della terapia: nella fase terminale della malattia renale e fin dagli stadi pre-dialitici intermedi.

METODI

La valutazione economica è stata condotta in termini di analisi d'impatto sul budget.

In particolare l'analisi è stata eseguita utilizzando un modello di Markov sviluppato in MS Excel® e alimentato con parametri estratti da dati di letteratura o assunzioni formulate in base a evidenze indirette. La selezione dei parametri significativi e la plausibilità dei dati utilizzati nel modello è stata vagliata da un panel di clinici esperti.

La struttura del modello è stata sviluppata in modo tale da simulare l'evoluzione naturale del paziente con IPTS e malattia renale cronica e creata per analizzare e confrontare, su uno stesso numero di soggetti, l'impatto economico di due diverse strategie terapeutiche per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario, nel caso in esame utilizzo di Zemplan® o altro trattamento.

Inoltre, in relazione alle indicazioni terapeutiche di Zemplan® sono stati analizzati due possibili scenari di utilizzo del farmaco. In un primo scenario è stata prevista la somministrazione nella sola fase terminale della malattia renale, quindi limitando l'analisi ai pazienti già allo stadio dialitico, mentre nel secondo scenario è stata considerata la possibilità di trattare l'iperparatiroidismo secondario già a partire dagli stadi pre-dialitici per i quali si ha indicazione al farmaco.

La distinzione dei due possibili scenari è stata adottata per evidenziare le diverse implicazioni economiche derivanti dall'inizio del trattamento con paracalcitolo solo nella fase terminale della malattia renale o a partire già dagli stadi intermedi di malattia.

La scelta di condurre due analisi distinte ha trovato inoltre giustificazione a livello metodologico dato il diverso livello di evidenze disponibili per la fase dialitica e per gli stadi pre-dialitici.

La prospettiva di analisi utilizzata è quella del Sistema Sanitario Nazionale nella quale assumono rilevanza solo i costi diretti sanitari ed è stato considerato un orizzonte temporale pari a 5 anni.

Tale arco di tempo è stato ritenuto adeguato nell'ottica del Sistema Sanitario perché compatibile con i suoi orizzonti programmatici e tale da poter cogliere il decorso della malattia.

Gli stati di salute considerati nel modello di Markov sono stati definiti in base agli stadi della malattia renale delineati dalle linee guida KIDGO [20] e per i quali si ha indicazione per il trattamento con Zemplan®: CKD3, CKD4 e CKD5 considerato coincidente con la fase dialitica.

Oltre a questi sono stati inclusi nel modello gli stati di salute relativi al trapianto, il post trapianto e la morte.

Nello scenario riguardante la sola fase dialitica sono stati esclusi dal modello gli stati di salute relativi alla fase pre-dialitica.

La lunghezza di ciascun ciclo è stata considerata pari a un anno ed è stato utilizzato un decremento del 3% dei costi in tutti gli anni successivi al primo.

La valutazione dell'impatto sul budget è stata condotta considerando, per ciascun modello, il numero di soggetti eleggibili al trattamento con Zemplan® per stimare l'effetto economico derivante dall'estensione del trattamento al numero dei possibili candidati.

L'impatto sul budget è stato calcolato come differenziale dei costi diretti sanitari accumulatisi nell'orizzonte temporale considerato e relativi alle due opzioni terapeutiche considerate. Il differenziale dei costi calcolato sull'intero collettivo dei pazienti considerati nel modello sono riportati per anno e cumulati nell'intero orizzonte di analisi; per ciascun anno è stato calcolato anche il differenziale dei costi per singolo paziente.

L'opzione terapeutica alternativa da mettere a confronto con l'utilizzo di Zemplan® è stata definita in base all'attuale pratica clinica e in relazione alle indicazioni terapeutiche dei farmaci disponibili sul mercato. In particolare, in fase pre-dialitica, l'effetto del trattamento con somministrazione di Zemplan® è stato confrontato con il non utilizzo del farmaco, essendo questo l'unico prodotto attualmente indicato per il trattamento e la prevenzione dell'IPTS.

Nella fase dialitica, invece, è stato considerato come trattamento alternativo l'uso di cinacalcet, commercializzato in Italia come Mimpara®, associato a un basso dosaggio di vitamina D. Per quest'ultima, in linea con l'attuale pratica clinica, è stato considerato calcitriolo, commercializzato come Rocatrol® o Calcitriolo generico.

In entrambe le strategie è stato considerato l'utilizzo di chelanti del fosforo non a base di calcio. In relazione al parere dei clinici coinvolti nello studio, l'utilizzo dei chelanti del fosforo non a base di calcio è stato considerato indipendente dal trattamento per l'IPTS e dipendente esclusivamente dallo stadio della malattia renale con una percentuale di assunzione pari al 10% tra i soggetti nelle fasi pre-dialitiche e pari al 60% tra i pazienti in dialisi.

Le probabilità di transizione e la popolazione

Le probabilità di transizione tra i diversi stadi della malattia renale nel caso del trattamento alternativo sono state considerate pari a quel-

le riportate da Nuijten et al. [21] e relative a un attivatore non selettivo della vitamina D. Nel caso del trattamento con Zemplar®, alle stesse probabilità è stato applicato un coefficiente di riduzione del 30% per simulare l'effetto ritardante della progressione della malattia legato alla capacità del paracalcitolo di ridurre i livelli di proteinuria [13-17].

La probabilità di decesso tra i soggetti allo stadio CKD5 è stata dedotta dallo studio EVOLVE [22] per simulare il trattamento con cinacalcet, mentre per il braccio relativo a Zemplar®, la probabilità di decesso tra i soggetti allo stadio CKD5 è stata modellata utilizzando i dati riportati dallo studio di Teng et al. [23].

Per entrambe le alternative terapeutiche sono state utilizzate le probabilità riportate nello studio di Nuijten et al. [21] per modellare le transizioni tra lo stato del trapianto e del post trapianto. Inoltre, in base al parere dei clinici coinvolti, in questi stati il tasso di mortalità è stato assunto paragonabile a quello dei soggetti allo stadio CKD1.

La popolazione interessata dall'intervento è quella dei soggetti con iperparatiroidismo secondario e malattia renale cronica eleggibile al trattamento.

Per lo scenario di fase dialitica è stato considerato un numero di pazienti eleggibili al trattamento con Zemplar® pari a 13.311 soggetti. Tale valore è stato stimato considerando il numero di soggetti dialitici e affetti da iperparatiroidismo secondario in Italia [24,25] e ipotizzando di poter estendere l'indice di penetrazione di Zemplar® fino al 50%. Data la mancanza di dati epidemiologici robusti, nello scenario di malattia, l'impatto sul budget è stato calcolato facendo riferimento a una popolazione ipotetica di 1.000 soggetti con malattia renale allo stadio CKD3 e associato IPTS.

Analisi dei costi

Costi dei farmaci

Per entrambi gli scenari, e distintamente per le scelte terapeutiche in esame, a ciascuno

stato di salute contemplato dal modello è stato associato un costo sanitario diretto annuo per paziente valorizzando i costi associati al trattamento farmacologico per l'iperparatiroidismo secondario, laddove indicato, al trattamento con chelanti del fosforo e altri costi diretti sanitari imputabili principalmente a ospedalizzazioni e trattamento dialitico.

I costi annui dei farmaci per singolo paziente sono stati stimati utilizzando i prezzi ex-factory e gli schemi posologici indicati dalle schede tecniche negli stadi pre-dialitici.

Solamente per lo stadio dialitico sono stati considerati i dosaggi medi nei primi tre semestri di trattamento desunti dai valori riportati dallo studio osservazionale FARO [11]. In particolare, per Mimpara® è stato considerato un dosaggio omogeneo nel corso del tempo e coincidente con la dose iniziale della terapia, per Zemplar®, invece, data la significativa riduzione del dosaggio osservata nell'arco dei 18 mesi, è stato considerato per il primo anno di trattamento un dosaggio pari alla media dei valori riportati al baseline e a 6 mesi, e la media dei dosaggi a 12 e 18 mesi per gli anni successivi (Tabella I).

Utilizzando un'ipotesi conservativa, il dosaggio di calcitriolo utilizzato in *add-on* a cinacalcet è stato considerato pari a 0,25 µg, valore minimo riportato in letteratura per la vitamina D [9].

Analogamente, i costi associati all'utilizzo dei chelanti del fosforo sono stati calcolati utilizzando i prezzi ex-factory dei prodotti disponibili sul mercato rappresentati da Lanthanum carbonate e Sevelamer, commercializzati rispettivamente come Fozno® e RenaGel® o Renvela®, i dosaggi indicati dalle schede tecniche (Tabella II) e la proporzione di soggetti sottoposta a questo trattamento così come suggerito dal panel di clinici esperti coinvolti nello studio.

In base ai parametri utilizzati, nel caso del trattamento con Zemplar® i costi diretti complessivi dei trattamenti farmacologici sono stati stimati pari a 1.209 €/paziente/anno

Farmaco	Stadio	Dosaggio/die	Prezzo ex-factory	Costo annuo per paziente (€)
Paracalcitolo (Zemplar®)	CKD3	1 µg	3,04 €/µg	1.109,6
	CKD4	1 µg	3,03 €/µg	1.104,8
	CKD5	Primo anno: 14,4 µg Anni successivi: 12,0 µg	3,03 €/µg	Primo anno 2.266,4 Anni successivi: 1.888,7
Cinacalcet (Mimpara®)	CKD5	47,2 mg	0,19*	3.273,3
Calcitriolo	CKD5	0,25 µg	0,69* €/µg	62,6

Tabella I. Schemi posologici e prezzi dei farmaci per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in relazione all'opzione terapeutica e allo stadio di malattia

* Prezzo riferito alla confezione da 28 compresse da 60 mg

* Media prezzo ex-factory Rocatrol® e Calcitriolo generico

negli stadi pre-dialitici CKD3 e CKD4, allo stadio dialitico il costo del trattamento farmacologico è stato stimato pari a € 2.894 nel primo anno di trattamento e € 2.516 negli anni successivi.

Nel caso del trattamento alternativo gli stessi costi sono risultati pari a € 105 €/paziente/anno negli stadi pre-dialitici – dove l'unico costo farmacologico è quello relativo ai chelanti del fosforo – e arrivano a € 3.964 tra i pazienti allo stadio dialitico.

In tutti gli stadi di malattia, ad esclusione del trapianto e del post-trapianto nei quali si è assunto l'interruzione del trattamento farmacologico per risoluzione dell'iperparatiroidismo secondario, i costi dei farmaci sono stati sommati agli altri costi diretti sanitari.

Altri costi diretti sanitari

Gli altri costi diretti sanitari sono stati dedotti direttamente da stime effettuate in studi precedenti o, laddove possibile, stimati utilizzando il numero medio annuo di eventi per paziente e il relativo costo unitario. I valori stimati per stadio di malattia, scelta terapeutica e scenario sono riportati di seguito e in Tabella III.

In particolare, per coerenza interna del modello, nello scenario di malattia i costi associati agli stadi CKD3, CKD4 e CKD5 sono stati tutti stimati a partire dai dati riportati dallo studio di Cicchetti et al. [4] e comprendenti i costi relativi a trattamenti farmacologici, visite specialistiche, esami di laboratorio, prestazioni di diagnostica e ospedalizzazioni. Per modellare l'effetto delle due alternative terapeutiche, nel caso del trattamento con cinacalcet la quota di costi imputabile alle ospedalizzazioni è stata isolata in base a dati di letteratura [26] e ricalcolata applicando un coefficiente di incremento pari a metà del valore riportato in letteratura [5] – utilizzando una ipotesi conservativa – in modo tale da rappresentare la maggiore incidenza di complicanze e eventi avversi per considerare l'effetto di un non adeguato controllo dei livelli di paratormone nel caso del trattamento alternativo [18,25] (Tabella III).

Data la disponibilità di solidi dati di letteratura, nello scenario dialitico i costi diretti sanitari associati allo stadio CKD5 sono stati calcolati come somma dei costi relativi alla dialisi, ottenuti come media ponderata delle tariffe DRG relative a dialisi peritoneale ed emodialisi [27], con pesi pari rispettivamente a 13% e 87% [24], e dei costi relativi alle ospedalizzazioni stimati applicando il numero annuo di ospedalizzazioni [28] alla proporzione di soggetti ospedalizzati per ciascuna opzione terapeutica [28,29] e utilizzando la tariffa media dei ricoveri imputabili a malattia renale cronica, DRG 316 [30]. In base ai

	Dosaggio/die	Prezzo ex-factory (€/mg)	Costo medio annuo per paziente (€)
Lanthanum carbonate (Fozno [®])	750 mg	0,004	1.046,4
Sevelamer (RenaGel [®] , Renvela [®])	3 cpr 800 mg	0,001	

Tabella II. Schemi posologici, prezzi e costo medio annuo del paziente trattato con chelanti del fosforo non a base di calcio

Stadio	Costo annuo (€) per paziente associato al trattamento con paracalcitolo (Zemplar [®])	Costo annuo (€) per paziente associato al trattamento con cinacalcet (Mimpara [®])
CKD3	958	1.429
CKD4	3.652	5.447
CKD5	55.968	56.878

Tabella III. Scenario di malattia: costi sanitari diretti (escluso costo dei farmaci) associati alle opzioni terapeutiche in esame secondo lo stadio della malattia renale

parametri utilizzati, i costi sanitari aggiuntivi ai costi del trattamento farmacologico risultano pari rispettivamente a 36.278 €/paziente/anno nel caso del trattamento con Zemplar[®] e 37.003 €/paziente/anno l'anno nel caso del trattamento alternativo.

In entrambi gli scenari i costi diretti sanitari associati allo stato del trapianto e del post trapianto sono stati stimati sulla base dei dati riportati da uno studio recente effettuato dal Censis [31] che nel 2008 ha rilevato un costo di € 71.783 nella fase del trapianto e valori pari a € 9.800, € 8.204 e € 5.400 nei tre anni successivi. Dato l'orizzonte temporale di analisi, il valore a tre anni è stato utilizzato anche per il quarto anno successivo al trapianto.

Nel modello tutti i costi sono stati attualizzati al 2012 utilizzando gli indici storici d'inflazione su base annua per l'Italia [32].

Analisi di sensibilità

Per verificare la robustezza dei risultati ottenuti nei due scenari considerati e per identificare eventuali parametri che influenzano sensibilmente i risultati, è stata effettuata un'analisi di sensibilità univariata nella quale sono state considerate variazioni sia dei parametri clinici che dei dati di costo.

In particolare, è stato fatto variare del 30% in entrambe le direzioni il coefficiente di riduzione della probabilità di transizione utilizzato per modellare l'effetto di riduzione della proteinuria nel caso del trattamento con paracalcitolo, ovvero utilizzando valori del coefficiente pari al 20% e al 40%.

È stato inoltre valutato l'effetto dell'utilizzo di una stessa probabilità di transizione tra lo

stato CKD5 e il trapianto e tra lo stato CKD5 e il decesso per i due trattamenti oggetto di studio. In particolare, per il trapianto è stato utilizzato, per entrambe le opzioni trattamentali, il valore considerato nel caso base per il trattamento con cinacalcet, mentre per la probabilità di decesso tra i soggetti allo stato CKD5 l'analisi di sensibilità è stata condotta utilizzando per entrambi i bracci trattamentali sia il valore utilizzato nel caso base per cinacalcet che quello relativo a paracalcitolo. Per semplicità di lettura i risultati relativi alla variazione di ciascun singolo parametro considerato nell'analisi di sensibilità sono mostrati in termini di variazione percentuale del differenziale dei costi diretti sanitari totali ottenuto nel caso base del modello.

RISULTATI

I risultati dell'analisi effettuata evidenziano come, rispetto all'attuale pratica clinica, l'estensione del trattamento con Zemplar® comporti un risparmio di costi per il SSN sia considerando la somministrazione solo in fase dialitica, sia intervenendo già nelle fasi intermedie della malattia renale cronica.

In particolare, nello scenario dialitico i costi totali nell'arco di tempo considerato sono stimati pari rispettivamente a € 1.622.357.209 tra i soggetti trattati con Zemplar® e € 1.782.921.351 tra i soggetti in trattamento alternativo, con un risparmio totale per il SSN che ammonta a oltre 160 milioni di Euro e un cost-saving annuo per singolo paziente pari

circa € 3.000 con variazioni minime nell'arco dei 5 anni (Tabella IV).

In termini di eventi clinici si evidenzia che, nell'orizzonte temporale considerato, il trattamento con Zemplar® è associato a un numero minore di soggetti sottoposti a trapianto, 5.677 contro 6.376 nel caso del trattamento alternativo (circa l'11% in meno), mentre si osserva uno svantaggio in termini di mortalità con un numero complessivo di decessi pari a 5.278 per il trattamento con Zemplar® e 4.658 nel caso del trattamento alternativo.

Andamento simile si osserva per lo scenario di malattia nel quale le stime elaborate indicano nell'arco dei cinque anni un costo diretto sanitario relativo a un ipotetico collettivo di 1.000 pazienti pari a € 12.282.493 per i soggetti trattati con Zemplar® e € 13.479.993 per il trattamento alternativo. In questo scenario, a fronte di un maggior onere a carico del SSN nel primo anno, il differenziale dei costi mostra un trend crescente a partire dal secondo anno di intervento con un cost-saving complessivo per il SSN è stimato pari a € 1.197.500 Euro (Tabella V).

Nel modello di malattia, anche in termini di eventi clinici, si evidenzia un vantaggio derivante dall'utilizzo di Zemplar® che si traduce in un numero minore di soggetti sottoposti a trapianto nell'arco di tempo considerato (circa 2 soggetti contro i 5 stimati nel braccio sottoposto a trattamento alternativo) e anche in un minor numero di decessi (rispettivamente 1.064 per il trattamento con Zemplar® e 1.131 per il trattamento alternativo).

L'analisi di sensibilità evidenzia che nel caso dello scenario dialitico i risultati dell'analisi ottenuti nel caso base del modello risultino particolarmente sensibili a variazioni della probabilità di decesso e all'utilizzo o meno del tasso di sconto per i costi e gli eventi clinici (Figura 1).

In particolare, utilizzando uno stesso tasso di mortalità in entrambi i bracci di trattamento, il differenziale dei costi tra le due opzioni trattamentali si riduce dell'86% circa comportando quindi un contenimento del cost-saving legato al trattamento con Zemplar®.

Nello scenario di malattia, invece, l'analisi di sensibilità evidenzia come i risultati ottenuti nel caso base del modello risultano influenzati in maniera significativa da variazioni del coefficiente di riduzione della probabilità di transizione tra i diversi stadi di malattia utilizzato per modellare l'effetto protettivo sulla proteinuria determinato dal trattamento con Zemplar® (Figura 2).

In particolare, una diminuzione del coefficiente di riduzione applicato alle probabilità di transizione comporta un incremento maggiore del vantaggio economico derivante

	Differenziale costi diretti sanitari totali (€)	Differenziale costi diretti sanitari totali per paziente (€)
Anno 1	-70.942.393	-3.134
Anno 2	-34.467.966	-2.929
Anno 3	-24.421.250	-2.833
Anno 4	-17.418.723	-2.656
Anno 5	-13.313.810	-2.709
Totale	-160.564.142	--

Tabella IV. Scenario dialitico: differenziale dei costi sanitari diretti medi annui totali e per paziente (trattamento con Zemplar® - trattamento alternativo)

	Differenziale costi totali (€)	Differenziale costi totali per paziente (€)
Anno 1	183.239	196
Anno 2	-132.726	-174
Anno 3	-328.668	-480
Anno 4	-436.754	-742
Anno 5	-482.592	-969
Totale	-1.197.500	--

Tabella V. Scenario di malattia: differenziale dei costi sanitari diretti medi annui totali e per paziente (trattamento con Zemplar® - trattamento alternativo)

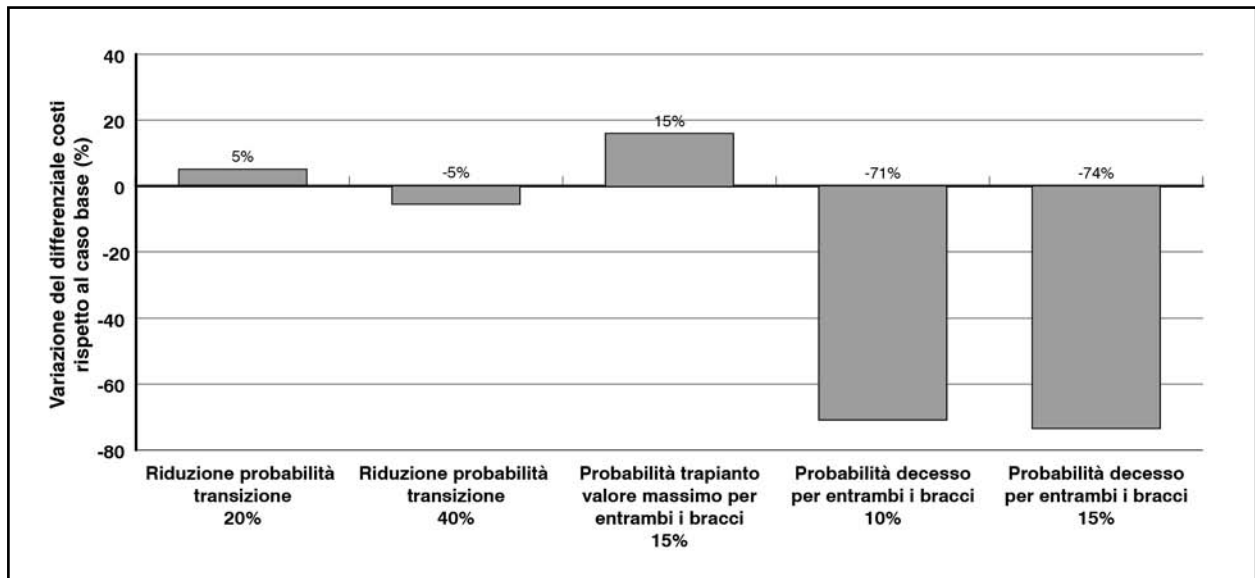


Figura 1. Risultati dell'analisi di sensibilità univariata per lo scenario dialitico: variazione % del differenziale dei costi sanitari diretti totali relativi al trattamento con Zemplar® e al trattamento alternativo rispetto al caso base del modello

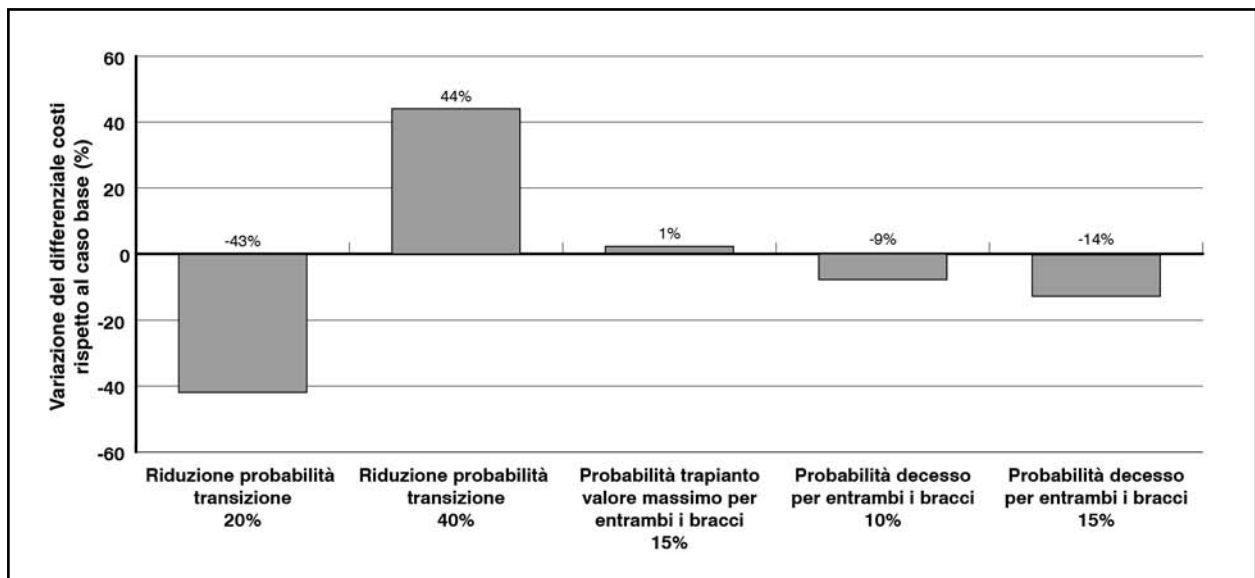


Figura 2. Risultati dell'analisi di sensibilità univariata per lo scenario di malattia: variazione percentuale del differenziale dei costi sanitari diretti totali relativi al trattamento con Zemplar® e al trattamento alternativo rispetto al caso base del modello

dall'utilizzo di Zemplar®, con una riduzione complessiva del cost-saving associato del 43% circa. Viceversa, il costo incrementa della stessa entità nel caso di un aumento dello stesso coefficiente il cost-saving associato. Una variazione considerevole si osserva anche non utilizzando i tassi di sconto degli eventi e dei costi nell'analisi. Differenze poco rilevanti rispetto al caso base si evidenziano variando altri parametri.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'obiettivo del presente studio è quello di evidenziare i vantaggi e gli oneri a carico del SSN associati al trattamento dell'IPTS

secondo due opzioni di trattamento comuni nella pratica clinica attuale: trattamento con calciomimetici, Mimpara®, in fase dialitica o somministrazione di paracalcitolo, Zemplar®, nelle due indicazioni terapeutiche del farmaco, la fase pre-dialitica e quella dialitica.

Il rationale dello studio è rappresentato dal fatto che il trattamento con Zemplar® può rappresentare un'opportunità terapeutica valida non solo dal punto di vista clinico ma anche economico, soprattutto alla luce dei dati recenti che ne evidenziano l'effetto ritardante rispetto alla progressione della malattia renale e alla possibilità di somministrazione anche in fase pre-dialitica. Dati simili non sono disponibili a livello italiano e possono

costituire uno strumento fondamentale a livello programmatico.

Dal punto di vista della sostenibilità economica dell'intervento per il SSN, allo stato attuale, dato il prezzo relativamente elevato del farmaco e l'ampiezza della popolazione potenzialmente interessata, i risultati dell'analisi condotta evidenziano che l'utilizzo di Zemplar® può comportare un beneficio clinico a cui si associa complessivamente anche un vantaggio economico per il Sistema Sanitario.

Il vantaggio derivante dall'utilizzo di Zemplar® emerge sia considerando l'utilizzo nella sola fase dialitica sia con riferimento alla somministrazione già in fase pre-dialitica. In particolare, i benefici derivanti dall'adozione del trattamento con Zemplar® sono particolarmente evidenti quando si considera l'intero ciclo di malattia. In questo caso, infatti, l'effetto del farmaco relativo sia all'efficacia nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario, sia per le potenziali funzioni protettive sulla proteinuria, comportano un maggiore controllo delle complicanze traducibile, su un collettivo di 1.000 soggetti, in un ridimensionamento dei costi associati agli stadi intermedi di malattia e un ritardo nella progressione verso gli stadi terminali che si stima pari a € 160.564.142 in cinque anni. Inoltre, i pazienti adeguatamente trattati fin dagli stadi intermedi arrivano allo stadio terminale non solo più tardi ma anche in condizioni meno svantaggiate, con un ulteriore conseguente ritardo dell'inizio della dialisi.

Le stime riportate nell'ultimo rapporto del Registro Italiano Dialisi e Trapianto nel

2011, su un campione con copertura pari circa al 75,5% della popolazione Italiana, sono 34.000 pazienti già in dialisi da anni precedenti e 6.200 nuovi ingressi nell'anno [24].

In base a questi dati e considerando che il costo annuo del paziente dialitico supera i 50.000 Euro risulta evidente come, anche considerando la sola fase dialitica, il costo dell'IRC assuma proporzioni esorbitanti.

L'impatto economico risulta ancora maggiore se si considerano anche i costi delle fasi preliminari della malattia.

In un contesto di budget limitato una delle priorità del SSN è quella di identificare percorsi terapeutici che siano economicamente sostenibili oltre che clinicamente efficaci [33,34] e l'analisi effettuata può fornire indicazione sui costi complessivi determinati dalle scelte terapeutiche per l'IPTS in pazienti affetti da una patologia considerata ormai un problema di salute pubblica a livello internazionale, la MRC [1].

Nonostante il carattere d'innovatività che contraddistingue lo studio e la completezza derivante dalla valutazione economica di due scenari relativi alle diverse indicazioni del trattamento con Zemplar®, lo studio presenta alcune limitazioni. È infatti necessario precisare che i risultati ottenuti sono dipendenti dai parametri di input utilizzati nel modello; a questo proposito va sottolineato che la disponibilità di dati solidi di confronto tra paracalcitolo e cinacalcet rispetto allo sviluppo di complicanze e di eventi associati nonchè di mortalità potrebbero fornire elementi di valutazione maggiore non solo rispetto al rischio clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Centre for Disease Control and Prevention (USA). Prevalence of Chronic Disease and Associated Risk Factors – United States. Disponibile on line all'indirizzo: <http://cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5608a2.htm>
2. Braun L, Vipansood, Hogue S, et al. High burden and unmet patient needs in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012; 5: 151-63
3. Garofalo C, Liberti MA, Saggiocca A, et al. Epidemiologia e prognosi della malattia renale cronica in Italia. *G Ital Nefrol* 2012; 29(S58): S3-S11
4. Cicchetti A, Ruggeri M, Codella P, et al. I costi socio-sanitari dell'insufficienza renale cronica. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2011; 12: 21-8
5. Smith DH, Gullion CM, Nichols G, et al. Cost of medical care for chronic kidney disease and comorbidity among enrollees in a large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1300-6; <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000125670.64996.BB>
6. Lee A, Belozherff V, Song X, et al. Cost of treatment and clinical events for secondary hyperparathyroidism. *Am J Pharm Benefits* 2013; 5: 24-35
7. Cozzolino M, Olivi L, Voli E, et al. Prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nel paziente con malattia renale cronica allo stadio 3-5 non in dialisi. *G Ital Nefrol* 2009; 26: S30-S35

8. Ong LM, Narayanan P, Goh HK, et al. Oral Paricalcitol in ESRD Study Group. Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18: 194-200; <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12029>
9. Kettler M, Martin KJ, Wolf M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3270-8; <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs018>
10. Han T, Gong R, Quan D, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 320560; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/320560>
11. Mazzaferro S, Brancaccio D, Messa P, et al. Management of secondary hyperparathyroidism in Italy: results of the Italian FARO survey. *J Nephrol* 2011; 24: 225-35; <http://dx.doi.org/10.5301/JN.2010.6193>
12. Sharma A, Kettler M, Marshall TS, et al. Comparative cost analysis of management of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol or cinacalcet with low-dose vitamin D in hemodialysis patients. *J Med Econ* 2013; 16: 1129-36; <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.823092>
13. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-8; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00755.x>
14. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 647-52; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.036>
15. Coyne DW, Andress DL, Amdahl MJ, et al. Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: results of the VITAL study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2260-8; <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft227>
16. De Nicola L, Conte G, Russo D, et al. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2012; 20: 150; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-13-150>
17. de Lorenzo A, Salanova L, Bomback AS, et al. Oral paricalcitol as antiproteinuric agent in chronic kidney disease. *Nephrologia* 2013; 33: 709-15
18. Mascia S, Garofalo C, Donnarumma G, et al. Ruolo del paricalcitol nella terapia conservativa della malattia renale cronica: stato dell'arte e... unmet needs. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2010; 27: 616-28
19. Lee GH, Benner D, Regidor DL, et al. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17: 38-44; <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2006.07.006>
20. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3: 128-33
21. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, et al. Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 545-57; <http://dx.doi.org/10.2165/11536310-000000000-00000>
22. The EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effects cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482-94; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>
23. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349(5): 446-56.
24. Registro Italiano Dialisi e Trapianto. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.sin-italy.org>
25. 2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1997-2011. Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.dopps.org/annualreport/>
26. Scalone L, Borghetti F, Brunori G, et al. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 907-13; <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp572>
27. Tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Supplemento ordinario n.8 alla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.23 del 28-1-2013
28. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1174-81; <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh123>
29. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793-1800; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00596.x>

30. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2011. Ministero della Salute, 2012
31. Il valore del trapianto. Un'analisi empirica dei consumi sanitari e dei costi dei trapiantati di reni in Italia. Censis 2013
32. Indici storici di inflazione per anno in l'Italia. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.inflation.eu/inflation-rates/italy/historic-inflation/cpi-inflation-italy.aspx>
33. Turchetti G, Scalone L, Della Casa Alberighi O, et al. The rationale of pharmacoeconomic analysis in rheumatologic indications. *Clin Expl Rheumatol* 2012; 30: S64-S71
34. Turchetti G, Spadoni E, Geisler E. Health technology assessment. Evaluation of biomedical innovative technologies. *IEEE Eng Med and Biol Mag* 2010; 29: 70-6; <http://dx.doi.org/10.1109/MEMB.2010.936553>