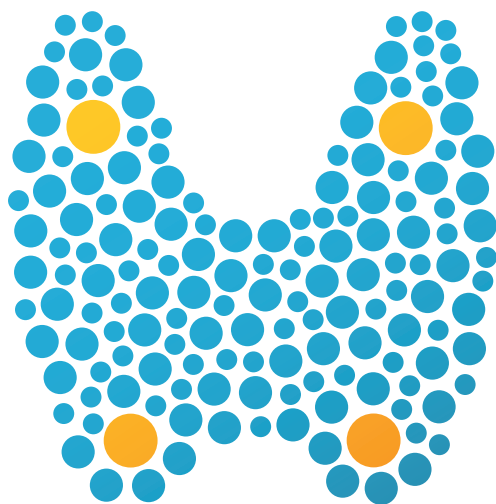


VOL 13 / ANNO 2018 / PAG 67-84

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Etelcalcetide: analisi di costo-efficacia e analisi di budget impact per il Sistema Sanitario italiano



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Elena Varin
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2018

Volume n. 13 / 2018 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Etelcalcetide: analisi di costo-efficacia e analisi di budget impact per il Sistema Sanitario italiano

Colombo G. L.¹ | Di Matteo S.² | Oselin M.² | Valentino M. C.² | Martinotti C.² | Bruno G. M.²

¹ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

² S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

Corresponding author:

Giorgio L. Colombo, Via G. Previati, 74 – 20149 Milano, c/o S.A.V.E. – giorgio.colombo@savestudi.it – +39 02 48519230

ABSTRACT

BACKGROUND

Etelcalcetide (Parsabiv®) is a calciomimetic drug indicated in the European Union (EU) for the treatment of secondary hyperparathyroidism (Secondary Hyperparathyroidism - SHPT) in adult patients with chronic kidney disease (Chronic Kidney Disease - CKD) in hemodialysis. The objective of the study is to evaluate the impact of etelcalcetide from a pharmacoeconomic point of view according to the perspective of the Italian National Health Service (NHS).

MATERIALS AND METHODS

A cost-effectiveness analysis was conducted along a time-life horizon in which etelcalcetide and cinacalcet were compared, both in combination with similar drugs of vitamin D and phosphorus chelators. In order to estimate the financial consequences due to the use of etelcalcetide therapy in patients with SHPT on hemodialysis, a budget impact analysis was also performed on a three-year time horizon.

RESULTS

The results showed a greater efficacy of etelcalcetide compared to cinacalcet in the control of the SHPT. It was found that etelcalcetide causes the occurrence of fewer clinical events such as cardiovascular events (annual events per 100 patients: 27.1 etelcalcetide vs. 27.7 cinacalcet), bone fractures (an-

ABSTRACT

BACKGROUND

Etelcalcetide (Parsabiv®) è un farmaco calciomimetico indicato nell'Unione Europea (UE) per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (Secondary Hyperparathyroidism - SHPT) nei pazienti adulti affetti da malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease - CKD) in emodialisi. L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'impatto di etelcalcetide dal punto di vista farmacoeconomico secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi di costo-efficacia lungo un orizzonte temporale life-time in cui sono stati messi a confronto etelcalcetide e cinacalcet, entrambi in combinazione con farmaci analoghi della vitamina D e chelanti del fosforo. Al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego della terapia con etelcalcetide nei pazienti con SHPT in emodialisi è stata inoltre realizzata un'analisi di budget impact su un orizzonte temporale di tre anni.

RISULTATI

I risultati hanno evidenziato una maggiore efficacia di etelcalcetide rispetto a cinacalcet nel controllo dell'SHPT. È emerso che etelcalcetide determina l'insorgere di un minor numero di eventi clinici quali eventi cardiovascolari (eventi annuali ogni 100 pazienti: 27,1 etelcalcetide vs. 27,7 cinacalcet), fratture

nual events per 100 patients: 5.3 etelcalcetide vs. 5.5 cinacalcet) and parathyroidectomy (annual events per 100 patients: 3.5 etelcalcetide vs. 3.7 cinacalcet). Etelcalcetide has proved to be a cost-effective therapy: the estimated cost-effectiveness ratio (ICER) was equal to € 13,454 if a 25% discount on the ex-factory price, net of temporary mandatory rebates (-5%; -5%) of etelcalcetide was implemented; equal to € 4,243 if this discount was 30%. In the event that the discounts applied were equal to or higher than 32.5% the value of ICER would be dominant on the competitor and the treatment with etelcalcetide would be cost-saving for the Italian NHS. The budget impact analysis showed that the investment in therapy with etelcalcetide, compared to cinacalcet, results in savings for the SSN due to both the reduction of costs associated with adverse events related to the SHPT and the reduction in pharmaceutical expenditure. The analysis made it possible to estimate a slight increase in spending in the first year and a saving of € 1.1 million in the second year and € 1.6 million in the third year.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The economic evaluations carried out show that etelcalcetide, compared to the comparator cinacalcet, involves an improvement in the quality of life of patients and that represents in Italy a cost-effective option for the treatment of patients with secondary hyperparathyroidism in hemodialysis as the drug under investigation was found to carry higher QALY and fewer clinical events. The analysis of the impact on the budget showed that the use of etelcalcetide is a sustainable choice in the perspective of the Italian NHS, able to progressively increase the savings with the increase in the number of patients for whom cinacalcet therapy is replaced with the therapy with etelcalcetide.

KEYWORD

Etelcalcetide, secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, cost-effectiveness, budget impact

ossee (eventi annuali ogni 100 pazienti: 5,3 etelcalcetide vs. 5,5 cinacalcet) e paratiroidectomia (eventi annuali ogni 100 pazienti: 3,5 etelcalcetide vs. 3,7 cinacalcet). Etelcalcetide si è dimostrata una terapia costo-efficace: il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) stimato è stato pari a € 13.454 nel caso in cui si attuasse uno sconto del 25% sul prezzo ex-factory al netto delle riduzioni temporanee di legge (-5%; -5%) di etelcalcetide; pari a € 4.243 se tale sconto fosse del 30%. Nel caso in cui la scontistica applicata fosse uguale o superiore al 32,5% il valore di ICER sarebbe dominante sul competitor ed il trattamento con etelcalcetide risulterebbe cost-saving per il SSN italiano. L'analisi di budget impact ha dimostrato che l'investimento nella terapia con etelcalcetide, rispetto a cinacalcet, determina un risparmio per il SSN grazie sia alla riduzione dei costi associati agli eventi avversi correlati all'SHPT sia alla riduzione della spesa farmaceutica. L'analisi ha permesso di stimare un leggero innalzamento della spesa al primo anno e un risparmio pari a € 1,1 milioni al secondo anno e € 1,6 milioni al terzo anno.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le valutazioni economiche realizzate dimostrano che etelcalcetide, rispetto al comparator cinacalcet, comporta un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e che rappresenta in Italia un'opzione costo-efficace per la cura dei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario in emodialisi in quanto il farmaco in esame è risultato apportare QALY maggiori ed un minor numero di eventi clinici. L'analisi di impatto sul budget ha dimostrato come l'utilizzo di etelcalcetide sia una scelta sostenibile nella prospettiva del SSN italiano, in grado di apportare progressivamente maggiori risparmi all'aumentare del numero di pazienti per i quali la terapia con cinacalcet viene sostituita con la terapia con etelcalcetide.

KEYWORD

Etelcalcetide, iperparatiroidismo secondario, emodialisi, costo-efficacia, budget impact

INTRODUZIONE

Etelcalcetide (Parsabiv®) è indicato nell'Unione Europea (UE) per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (Secondary Hyperparathyroidism - SHPT) nei pazienti adulti affetti da malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease - CKD) in emodialisi. L'SHPT è una malattia progressiva che si sviluppa di frequente nei soggetti che soffrono di malattia renale allo stadio terminale in risposta al declino delle funzioni renali, il quale determina l'alterazione del metabolismo di calcio (Ca), fosforo (P) e vitamina D. Come conseguenza di tale compromissione omeostatica, l'organismo reagisce facendo incrementare la sintesi e la secrezione di ormone paratiroideo (PTH); ciò si traduce in una iperplasia progressiva delle ghiandole paratiroidi. L'eccessiva produzione di paratormone determina inoltre l'aumento della calcemia a discapito della densità minerale ossea. Il sovrabbondante riassorbimento osseo causa quindi un più alto rischio di frattura; una conseguente deposizione di calcio a livello vascolare provoca a sua volta l'insorgere di eventi avversi cardiovascolari. Si ha dunque un maggior rischio di ospedalizzazione ed un aumento del tasso di mortalità. Queste complicanze sono gravose per i pazienti e contribuiscono a far peggiorare il già pesante impatto finanziario della dialisi.^{1,2,3} Dati provenienti da 150 Paesi in tutto il mondo hanno evidenziato che il numero di pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio avanzato e trattati per tale patologia era pari a circa 3 milioni alla fine del 2012; il tasso di crescita della CKD è stato stimato essere del 7%, il che significa che il numero complessivo dei pazienti sta aumentando più velocemente della popolazione mondiale.⁴ In Italia si stima che i soggetti dializzati allo stadio finale della malattia renale siano circa 48 mila, con un'incidenza annua dello 0,02%.⁵ Il 10% di questi pazienti, circa 5 mila, sono sottoposti a dialisi peritoneale; il restante 90%, circa 43 mila, ricorre all'emodialisi. L'80% di tali pazienti in emodialisi, pari a circa 34 mila soggetti, risulta affetto da SHPT.⁶ Per quanto riguarda i dati di prevalenza della malattia renale cronica, la National Health Examination Survey condotta in Italia negli anni 2008-2012 ha estratto campioni in maniera ran-

dom dalla popolazione generale di età compresa tra 35 e 79 anni, stratificata per età e sesso, dall'elenco dei residenti di ciascuna regione italiana (440 persone/1,5 milioni di residenti). È emerso che la prevalenza di CKD cresce progressivamente con l'aumentare dell'età: dal 2,7% per la fascia d'età 35-49 anni al 17,0% nella fascia d'età 70-79 anni; essa è risultata del 7,5% negli uomini e del 6,5% nelle donne. Complessivamente, la prevalenza di CKD (intervallo di confidenza al 95%) è stata pari al 7,05% (6,48-7,65): la prevalenza dei primi due stadi della patologia (4,16%) è risultata superiore a quella degli stadi 3-5 (2,89%). In particolare, le fasi precoci (1-2) costituivano il 59% della popolazione affetta da CKD, mentre i pazienti agli stadi 3-5 rappresentavano solo lo 0,78% dell'intera popolazione italiana e l'11% della popolazione con CKD.⁷ Le Linee Guida internazionali KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) raccomandano di mantenere i livelli di PTH nei pazienti in dialisi in un range compreso tra le 2 e le 9 volte il limite superiore normale di PTH e di monitorare attentamente l'andamento dei valori di PTH, Ca e P, considerati insieme. Al fine di ridurre il livello di ormone paratiroideo nei soggetti in cui è eccessivamente elevato tali linee guida esortano a limitare l'assunzione di fosforo con la dieta e la supplementazione di calcio. Gli interventi farmacologici suggeriti per la riduzione del PTH nei pazienti CKD G5D includono l'assunzione di calcimimetici, chelanti del fosforo, calcitriolo e analoghi della vitamina D, o una loro combinazione. La paratiroidectomia (PTx), ovvero l'asportazione chirurgica delle ghiandole paratiroidi, è consigliata invece in pazienti con iperparatiroidismo severo in caso di mancata risposta medica o farmacologica. Gli analoghi della vitamina D sono degli attivatori del recettore della vitamina D (VDRAs) che attivati riducono la sintesi di PTH, ma contemporaneamente incrementano l'assorbimento intestinale del calcio e del fosforo. Dal momento che essi provocano un aumento di calcemia e di fosfatemia, il loro impiego è preferibile nei pazienti con livelli sierici normali o bassi di Ca e P. Gli agenti calcimimetici mimano l'azione del calcio nell'organismo; pertanto legandosi ai recettori

sensibili al calcio localizzati sulla superficie delle cellule paratiroidi permettono di ridurre la sintesi e la secrezione di PTH dalle ghiandole paratiroidi; la riduzione dei livelli di PTH determina poi una diminuzione della concentrazione di calcio e fosforo nel sangue.⁸ Nonostante la disponibilità di diversi trattamenti farmacologici, l'iperparatiroidismo secondario è una di quelle patologie per le quali persiste ancora un chiaro unmet medical need, ossia un bisogno medico non soddisfatto; l'SHPT resta infatti incontrollato in molti pazienti, soltanto il 15-20% di loro riesce a raggiungere contemporaneamente i livelli target di PTH, Ca e P.^{9,10} Uno dei limiti delle attuali terapie è rappresentato dalla scarsa aderenza: si stima infatti che, del totale dei pazienti in emodialisi, tra il 50 e l'85% di essi non sia aderente al trattamento.¹¹ Da una recente revisione della letteratura condotta da Colombo et al.¹² è emerso che, indipendentemente dal farmaco somministrato per trattare l'iperparatiroidismo secondario, affinché la terapia sia efficace e diminuisca il livello di ormone paratiroideo nel sangue, è assolutamente necessario che il paziente sia aderente al trattamento. Nonostante ciò, è risultato che l'aderenza al trattamento nell'SHPT è generalmente scarsa. Tale criticità è anche attribuibile al fatto che, rispetto agli altri pazienti cronici, il paziente affetto da SHPT in emodialisi deve assumere un numero più elevato di terapie orali per poter controllare la malattia renale e le comorbidità ad essa correlate. Il tasso di aderenza alle terapie orali nella popolazione generale risulta pari al 50-76%¹³; analizzando i dati real-world, il trattamento orale con il calciomimetico cinacalcet (Mimpara®), ha evidenziato tassi di aderenza bassi in linea con la pratica clinica: nello studio di Lee et al. è emerso che dopo 12 mesi di monitoraggio dell'assunzione della terapia il 46% dei pazienti è risultato non aderente.¹³ Ciò si traduce inevitabilmente in una ridotta efficacia farmacologica rispetto a quella dimostrata negli studi clinici. La scarsa aderenza attenua quindi i benefici clinici attesi ed è pertanto la principale causa di mancata efficacia delle terapie farmacologiche.^{12,14} Etelcalcetide è un nuovo peptide calciomimetico, viene somministrato nella linea venosa del circuito dialitico alla fine del trattamento di emodia-

lisi durante la reinfusione o per via endovenosa dopo la reinfusione. Grazie alla sua lunga emivita,¹⁵ etelcalcetide viene infuso mediante bolo endovenoso 3 volte alla settimana alla fine di una sessione di emodialisi; i livelli ematici del farmaco vengono infatti considerati efficaci fino alla successiva sessione emodialitica dal momento che la sua clearance avviene principalmente attraverso la dialisi. Queste proprietà permettono ai medici di avere completo controllo sulla somministrazione, garantire l'aderenza del paziente al trattamento e controllare in modo più efficace i livelli di PTH, Ca e P.^{2,16,17} Etelcalcetide si è peraltro dimostrato superiore a cinacalcet nel ridurre i livelli di PTH in uno studio controllato in doppio cieco. In confronto ai pazienti in cura con cinacalcet, una percentuale maggiore di pazienti in cura con etelcalcetide ha conseguito riduzioni > 30% e riduzioni > 50% del valore medio di PTH rispetto al basale durante l'EAP (Efficacy Assessment Phase, Fase di valutazione dell'efficacia): 52,4% etelcalcetide vs. 40,2% cinacalcet ($p = 0,001$ per superiorità) e 68,2% etelcalcetide vs. 57,7% cinacalcet ($p = 0,004$ per superiorità) rispettivamente.¹⁸ Etelcalcetide potrebbe essere quindi considerato come trattamento d'elezione nella terapia di pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario in emodialisi che necessitano di ottenere il controllo dei livelli ematici di PTH, Ca e P. L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'impatto di etelcalcetide dal punto di vista farmacoeconomico; in questo lavoro è stata pertanto condotta un'analisi di costo-efficacia in cui sono stati messi a confronto etelcalcetide e cinacalcet, entrambi in combinazione con farmaci analoghi della vitamina D e chelanti del fosforo. Al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego della terapia con etelcalcetide nei pazienti con SHPT in emodialisi è stata inoltre realizzata un'analisi di budget impact secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

MATERIALI E METODI

L'obiettivo del presente lavoro è quello di confrontare la costo-efficacia di etelcalcetide vs. cinacalcet, entrambi

in combinazione con analoghi della vitamina D e chelanti del fosforo, per la popolazione affetta da iperparatiroidismo secondario in emodialisi e di stimare l'impatto sul budget del SSN che comporterebbe l'introduzione di etelcalcetide sul mercato farmaceutico italiano.

STRUTTURA DEL MODELLO

L'analisi di costo-efficacia si basa su un modello di Markov a stati di transizione, implementato tramite il software Microsoft Excel® e adattato dal modello pubblicato da Stollenwerk et al. (2018). In Figura 1 sono illustrati la struttura del modello e gli stati di Markov che lo definiscono, i quali descrivono gli stati di salute degli esiti clinici avversi in cui il paziente potrebbe incorrere nel decorso della patologia. Questa tipologia di modello di simulazione viene utilizzata quando si ha infatti l'obiettivo di rappresentare una successione di stati di salute, o eventi, che si possono ripetere più volte nel tempo. Nella presente analisi tali eventi possono essere: eventi cardiovascolari (CV) non-fatali, come infarto del miocardio, angina instabile, insufficienza cardiaca, evento vascolare periferico; fratture non fatali; morte dovuta ad ogni tipologia di causa. Il modello distingue i pazienti tra soggetti persistenti e non persistenti alla terapia e registra inoltre se vengono effettuati interventi di paratiroidectomia. I trattamenti farmacologici messi a confronto sono "etelcalcetide in aggiunta al trattamento con vitamina D e chelanti del fosforo (PB/VD)"

e "cinacalcet in aggiunta a PB/VD" per il trattamento dell'SHPT. L'analisi di costo-efficacia è stata condotta lungo un orizzonte temporale life-time. Al fine di catturare accuratamente i percorsi clinici di ciascun soggetto in esame è stata fissata una durata del ciclo pari a 3 mesi, inoltre sulla base delle linee guida previste per la realizzazione dei modelli di Markov, è stata eseguita una correzione a metà ciclo.¹⁹ Al tempo zero tutti i pazienti si trovano in uno stato di salute definito "Event free", letteralmente libero da evento, e ad ogni ciclo essi possono cambiare stato di salute o rimanere nello stesso.

L'analisi è stata condotta dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano. Sia i costi che i risultati sono stati scontati ad un tasso annuo del 3,0%, secondo quanto indicato nelle linee guida dell'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES) per la valutazione economica degli interventi sanitari.²⁰

POPOLAZIONE ANALIZZATA

La popolazione di pazienti presa in analisi è costituita da soggetti adulti (età ≥ 18 anni) affetti da malattia renale cronica e iperparatiroidismo secondario, in trattamento emodialitico di mantenimento 3 volte a settimana. Per poter essere incluso nella valutazione il paziente deve risultare in emodialisi già da 3 mesi o più prima dell'inizio dello studio, deve presentare livelli di PTH ≥ 300 pg/mL e deve avere un'età media di 55 anni all'inizio dello

FIGURA 1
Flusso del modello di costo-efficacia

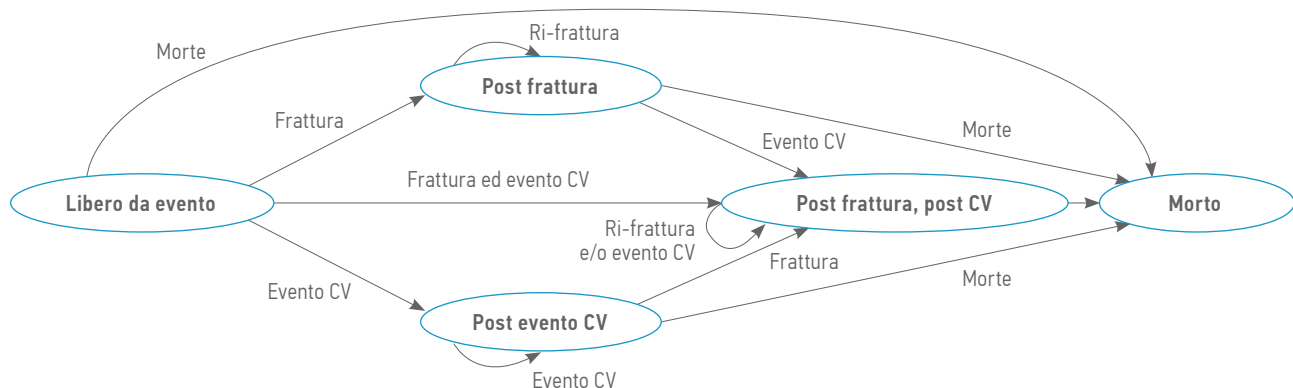


TABELLA 1

Parametri clinici

Parametro	Valore*	Fonte
HR legati all'efficacia dei trattamenti etelcalcetide vs. cinacalcet		
Mortalità	0,94 [0,88; 0,98]	EVOLVE lag-censored
Eventi CV (non-fatali)	0,93 [0,87; 0,98]	
Fratture ossee (non-fatali)	0,91 [0,83; 0,98]	
Paratiroidectomia	0,66 [0,51; 0,81]	
Tassi di eventi al basale (eventi annuali per persona)		
Mortalità		Boer et al., 2012
18-34 anni	0,045	
35-44 anni	0,074	
45-54 anni	0,094	
55-64 anni	0,126	
65-74 anni	0,165	
75-84 anni	0,219	
85+ anni	0,261	
Eventi CV (non-fatali)		EVOLVE lag-censored
Primo evento	0,098 ± 0,005	
Eventi successivi	0,62 ± 0,047	
Fratture ossee (non-fatali)		
Primo evento	0,045 ± 0,003	
Eventi successivi	0,114 ± 0,0024	
Paratiroidectomia	0,049 ± 0,003	
Valori di utilità		
Utilità durante la dialisi	0,71 ± 0,013	Briggs et al., 2016
Diminuzione di utilità		
Eventi CV (mesi 1-3)	0,19 ± 0,014	
Eventi CV (dopo mese 3)	0,14 ± 0,014	
Fratture ossee (mesi 1-3)	0,31 ± 0,023	
Fratture ossee (dopo mese 3)	0,12 ± 0,020	
Paratiroidectomia (mese 1-3)	0,06 ± 0,020	
Paratiroidectomia (dopo mese 3)	-	
Tattamento calciomimetico	-	
Persistenza (1 anno)	76,0%	EVOLVE

* i valori sono presentati come [95% IC] (Intervallo di Confidenza al 95%) o ± SE (Standard Error)

studio. La popolazione nel modello è allineata con la popolazione di pazienti inclusa nella sperimentazione clinica EVOLVE.²¹

INPUT CLINICI

I parametri clinici chiave della presente valutazione sono i rapporti di rischio (Hazard Ratios, HR) che speci-

ficano la capacità del trattamento calciomimetico (etelcalcetide vs. cinacalcet) di ridurre l'incidenza di mortalità, eventi CV non fatali, fratture ossee non fatali e paratiroidectomia. Nell'analisi, l'efficacia del trattamento è basata sugli studi clinici randomizzati di etelcalcetide,^{22,23,24} integrati con i risultati dello studio EVOLVE, lo studio clinico randomizzato di cinacalcet vs. placebo.²¹ L'outcome primario di ottenere una riduzione ≥30% del

livello di PTH rispetto al basale, osservato negli studi registrativi condotti su etelcalcetide, è stato correlato per estrapolazione alla riduzione del rischio di incorrere in eventi clinici misurata nello studio EVOLVE come rapporto di rischio aggiustato per covariata al basale e lag-censored. La correlazione tra elevati livelli di PTH ed il rischio di eventi clinici è ben noto in letteratura, così come è noto che il controllo ottimale di PTH e degli altri parametri biochimici impatta sul decorso della patologia SHPT. Blayney et al.²⁵ hanno infatti dimostrato che il rischio di frattura ossea possa aumentare del 72% nei pazienti con valori di PTH >900pg/mL rispetto a pazienti con livelli di PTH compresi tra 150-300pg/mL. Un paziente affetto da SHPT ha un rischio >50% di poter sviluppare calcificazioni vascolari che si associano di conseguenza ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari.^{26,27,28,29} Nei soggetti con livelli di PTH >600pg/mL si ha un incremento pari al 23% del rischio di mortalità rispetto a pazienti con valori di PTH compresi tra 150-300pg/mL.³⁰ I tassi di mortalità al basale per i pazienti in dialisi affetti da SHPT registrati nel modello sono specifici per età e basati sull'analisi di database amministrativi di grandi centri dialitici.³¹ Lo studio EVOLVE²¹ ha fornito i dati di frequenza degli eventi clinici alla baseline quali eventi cardiovascolari, fratture e paratiroidectomia; per uniformare i tassi degli eventi con le stime di efficacia sono state utilizzate stime lag-censored. Come emerso in letteratura eventi clinici e sintomi legati a livelli elevati di PTH sono associati a una ridotta qualità della vita nei pazienti in dialisi.³² Nell'analisi la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) è stata registrata con valori di utilità, stimati con il metodo dell'EuroQoL-5D, che hanno permesso di ottenere i risultati di Quality Adjusted Life Years (QALYs).³³ Al fine di condurre l'analisi con un approccio di tipo conservativo e a causa dell'attuale mancanza di dati che supportano la differenziazione tra i due farmaci, per entrambi è stata ipotizzata la stessa curva di persistenza. I diversi parametri clinici descritti, quali: stime dei rapporti di rischio etelcalcetide vs. cinacalcet, frequenza di eventi al basale, valori di utilità e di persistenza, sono riassunti in Tabella 1.

ANALISI DEI COSTI

I costi inseriti nel modello riflettono la prospettiva del SSN italiano. Il totale della spesa stimato è la risultante della somma di costi diretti quali: consumo di farmaci, gestione degli eventi clinici e monitoraggio di routine. I farmaci presi in considerazione nell'analisi sono illustrati in Tabella 2. Al fine di ottenere il costo totale giornaliero dovuto ai trattamenti farmacologici, per ognuno dei farmaci sono stati identificati e moltiplicati tra loro la dose definita giornaliera (DDD) stabilita dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ed il costo per unità, calcolato a partire dai prezzi ex-factory di ogni specialità (fonte aggiornata gennaio 2018, software Tunnel® della Banca Dati Farmadati Italia©). In Italia ci si attende un utilizzo di etelcalcetide differente da quello impiegato nei trials clinici, per tale ragione sono state utilizzate le DDD quale più appropriata approssimazione dell'impiego reale di ciascuna terapia. Nell'analisi, per ogni farmaco sono stati presi in considerazione i prezzi ex-factory al netto delle riduzioni temporanee di legge (-5%) previste ai sensi della determinazione AIFA del 3 luglio 2006 e dell'ulteriore riduzione del 5% ai sensi della determinazione AIFA del 27 settembre 2006. Etelcalcetide prevede un ulteriore sconto non trasparente come da accordo negoziale (GU n.182 del 08/08/2017, Determina del 19 luglio 2017); sono quindi stati ipotizzati differenti livelli di prezzo associati a possibili sconti

TABELLA 2

Farmaci in analisi

Farmaco	DDD	Costo
Calcimimetici	DDD (mg/die)	Costo (€/mg)
Etelcalcetide	2,1	€ 7,40
Cinacalcet	60	€ 0,18
Chelanti del fosforo	DDD (g/die)	Costo (€/g)
Lantano carbonato	2,25	€ 2,81
Sevelamer	6,4	€ 0,48
Vitamina D e analoghi	DDD (mcg/die)	Costo (€/mcg)
Alfacalcidolo (orale)	1	€ 0,42
Calcitriolo (orale)	1	€ 0,26
Calcitriolo (ev)	1	€ 3,52
Paracalcitolo (orale)	2	€ 1,53
Paracalcitolo (ev)	2	€ 1,68

praticati. L'analisi di costo-efficacia è stata realizzata individuando 3 possibili scenari. Nello scenario 1 al prezzo ex-factory (-5%, -5%) di etelcalcetide viene applicato uno sconto del 25% (costo risultante: €/mg 5,55); nello scenario 2 lo sconto applicato è pari al 30% (costo risultante: €/mg 5,18); nello scenario 3 lo sconto è del 35% (costo risultante: €/mg 4,81). L'analisi condotta ha permesso di determinare, inoltre, il valore di sconto per etelcalcetide che coincide con il break even point; tale percentuale, pari al 32,5% (costo risultante: €/mg 5,00), è andata a costituire lo scenario 4 e corrisponde ad un valore cut-off, ossia al minimo valore di sconto da applicare al fine di ottenere un risultato finale, in termini di ICER, dominante sul comparator.

I costi relativi agli eventi e al monitoraggio sono riportati in Tabella 3. I costi degli eventi cardiovascolari sono stati calcolati come media pesata, sulla base della relativa frequenza di accadimento, dei costi dovuti a infarto del miocardio³⁴, angina instabile³⁵, insufficienza cardiaca³⁶ ed evento vascolare periferico³⁷. Per ogni soggetto in trattamento sono inoltre stati considerati dei costi dovuti al monitoraggio dei parametri clinici che devono essere effettuati indicativamente una volta ogni 3 mesi nel caso di PTH, 1 volta al mese nel caso di calcio e fosforo.³⁸

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di valutare la robustezza del modello è stata inoltre condotta un'analisi di sensibilità di tipo deterministico in cui i principali parametri del modello sono

stati fatti variare del -20% e del +20%. L'analisi di sensibilità è stata condotta su tutti e tre gli scenari di sconto proposti: 25%, 30%, 35%.

RISULTATI

I risultati della presente analisi hanno evidenziato una maggiore efficacia di etelcalcetide rispetto a cinacalcet nel controllo dell'SHPT. È emerso infatti che etelcalcetide determinerebbe l'insorgere di un minor numero di eventi clinici quali eventi cardiovascolari (eventi annuali ogni 100 pazienti: 27,1 etelcalcetide vs. 27,7 cinacalcet), fratture ossee (eventi annuali ogni 100 pazienti: 5,3 etelcalcetide vs. 5,5 cinacalcet) e paratiroidectomia (eventi annuali ogni 100 pazienti: 3,5 etelcalcetide vs. 3,7 cinacalcet). Per tutti e 4 gli scenari ipotizzati, sono riportati in Tabella 4 i risultati riguardanti i costi e gli outcomes in termini di QALYs, ai quali è già stato applicato lo sconto annuo del 3%. In ognuna delle 4 casistiche etelcalcetide si è dimostrato più efficace: permette infatti di ottenere 0,071 QALYs in più rispetto a cinacalcet. Negli scenari 1 e 2, in cui si ipotizza di attuare uno sconto pari al 25% e al 30% rispettivamente sul prezzo di etelcalcetide, la terapia con tale farmaco è risultata leggermente più costosa (scenario 1: + € 960; scenario 2: + € 303). Ciononostante, essa si dimostra costo-efficace: il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) stimato è stato pari a € 13.454 nel primo caso e pari a € 4.243 nel secondo caso. Tali valori si possono ritenere ampiamente accettabili in quanto inferiori al valore soglia di ICER di € 40.000.³⁹ Nello scenario 3, in cui etelcalceti-

TABELLA 3

Costi degli eventi in analisi e del monitoraggio

Parametro	Costo	Fonte
Evento		
Ospedalizzazione per eventi CV	€ 5.560,00	Media pesata eventi. Mantovani L. et al., 2011; DRG 140; Corrao G et al., 2014; DRG 130
Ospedalizzazione per frattura	€ 6.920,00	DRG 210. Tariffario prestazioni ospedaliere
Paratiroidectomia	€ 2.926,00	DRG 289. Tariffario prestazioni ospedaliere
Monitoraggio		
Test PTH	€ 18,92	Cod. prestazione 90.35.5 Nomenclatore Tariffario Nazionale
Test calcio	€ 1,13	Cod. prestazione 90.11.4 Nomenclatore Tariffario Nazionale
Test fosforo	€ 1,46	Cod. prestazione 90.24.5 Nomenclatore Tariffario Nazionale

TABELLA 4

Risultati dell'analisi di costo-efficacia

Scenario 1: Sconto etelcalcetide -25%			
	Etelcalcetide	Cinacalcet	Δ
Costi totali	€ 39.142	€ 38.182	€ 960
QALYs	4,214	4,142	0,071
ICER (€/QALYs)	-	-	€ 13.454
Scenario 2: Sconto etelcalcetide -30%			
	Etelcalcetide	Cinacalcet	Δ
Costi totali	€ 38.485	€ 38.182	€ 303
QALYs	4,214	4,142	0,071
ICER (€/QALYs)	-	-	€ 4.243
Scenario 3: Sconto etelcalcetide -35%			
	Etelcalcetide	Cinacalcet	Δ
Costi totali	€ 37.827	€ 38.182	-€ 355
QALYs	4,214	4,142	0,071
ICER (€/QALYs)	-	-	Dominante
Scenario 4 - BEP: Sconto etelcalcetide -32,5%			
	Etelcalcetide	Cinacalcet	Δ
Costi totali	€ 38.156	€ 38.182	-€ 26
QALYs	4,214	4,142	0,071
ICER (€/QALYs)	-	-	Dominante

de viene scontato del 35%, è emerso che trattare il paziente affetto da SHPT in emodialisi con etelcalcetide, in aggiunta a chelanti del fosforo e vitamina D, permette di ottenere un risparmio pari a € 355 per paziente; il valore di ICER ricavato rende la terapia con etelcalcetide dominante, ossia più efficace e meno costosa, rispetto a quella con cinacalcet. Dall'analisi degli ICER ottenibili, il modello ha permesso di individuare inoltre il tasso di sconto coincidente con il break even point, il punto di pareggio, ossia la minima percentuale di sconto applicabile sul prezzo di etelcalcetide che consenta tuttavia di ottenere un valore di ICER dominante sulla terapia con cinacalcet, anch'esso somministrato in combinazione con chelanti del fosforo e vitamina D. Tale sconto, attuato nello scenario 4, è pari al 32,5% e se venisse applicato permetterebbe di realizzare un risparmio totale pari a € 26 per paziente trattato. Quindi a partire da questo sconto (-32,5%) etelcalcetide risulta sempre meno costoso e più efficace di cinacalcet.

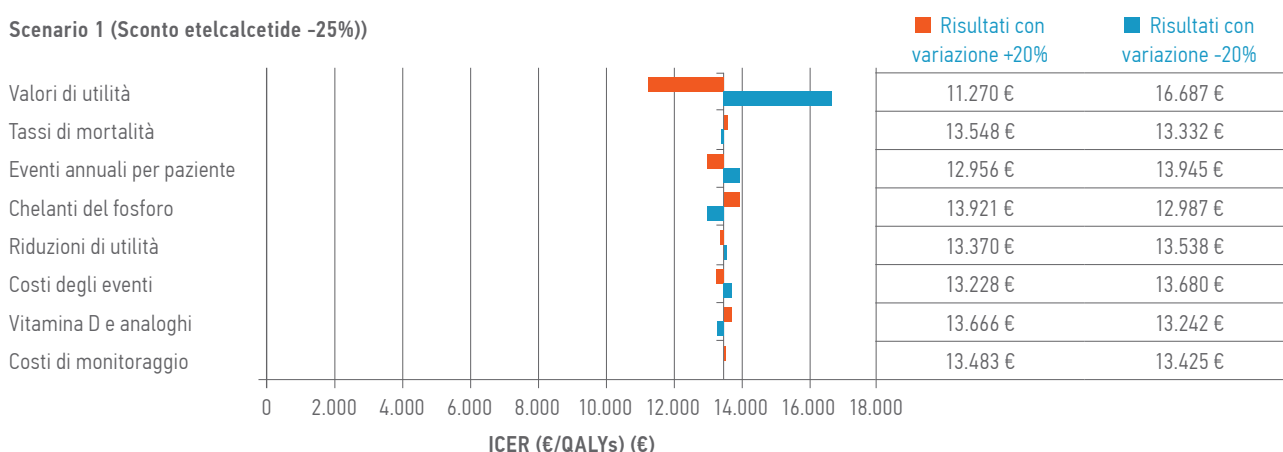
RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di verificare la robustezza del modello è stata realizzata un'analisi di sensibilità di tipo deterministico (DSA) in cui sono stati fatti variare i parametri chiave clinici e di costo del modello: è stata applicata una variazione del $\pm 20\%$ a valori legati ad eventi clinici e a parametri di costo. Tale analisi è stata eseguita per gli scenari 1, 2 e 3. Alcuni input del modello, quali tassi di mortalità, eventi annuali per paziente, costi dei chelanti del fosforo, riduzioni di utilità, costi degli eventi clinici, costi di vitamina D e analoghi, costi di monitoraggio, sono invece stati considerati nel loro insieme e non per specifica voce. L'analisi condotta è univariata, ossia è stata fatta variare una variabile alla volta mantenendo tutte le altre costanti. Si è infine verificato l'impatto che la variazione unitaria di ciascuna variabile determina sul risultato finale di ICER. I risultati dell'analisi di sensibilità sono presentati nel grafico a tornado in Figura 2; ciascuna barra rappresenta il campo di variazione del valore di ICER per ognuna delle variabili considerate.

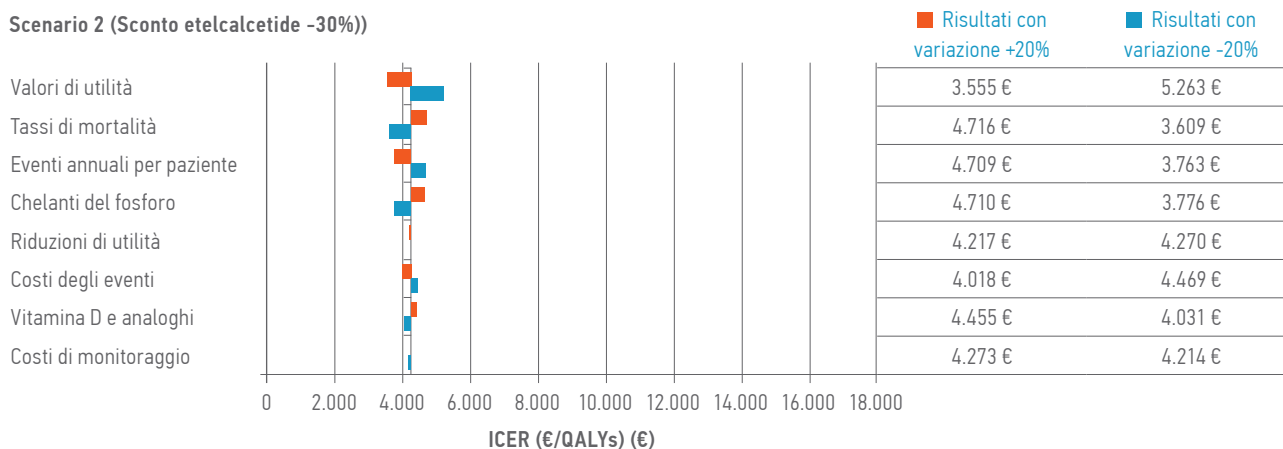
FIGURA 2

Risultati dell'analisi di sensibilità

Scenario 1 (Sconto etelcalcetide -25%)



Scenario 2 (Sconto etelcalcetide -30%)



Scenario 3 (Sconto etelcalcetide -35%)



Nello scenario 1 il fattore che risulta impattare maggiormente sugli esiti finali, e che in questo caso può essere considerato il driver dell'analisi, è rappresentato dai valori di utilità. Se venisse apportata una variazione del -20% a tale parametro si otterrebbe un ICER pari a € 16.687, di poco superiore a quello ottenuto nell'ana-

lisi di costo-efficacia, ma pur sempre accettabile poiché rientra nella soglia massima di € 40.000.³⁹ Se fosse applicato un aumento del 20% ai valori di utilità, l'ICER che risulterebbe sarebbe di € 11.270, inferiore a quello riscontrato nella valutazione di costo-efficacia, per cui ancor più favorevole. Nel secondo scenario è di nuovo il

parametro legato ai valori di utilità quello che è risultato influire di più sul risultato, anche se in maniera minore: gli ICER che si ottengono sono molto favorevoli e uguali a € 5.263 (superiore a ICER della costo-efficacia) e a € 3.555 (inferiore a ICER della costo-efficacia) se venisse applicata una variazione del -20% e del +20% rispettivamente. Tutte le altre variabili influiscono invece in forma minima sia nello scenario 1, sia nello scenario 2. Nel terzo scenario risulta invece evidente che né l'aumento, né la riduzione del 20% di ciascun parametro comporti alcun effetto sui risultati: tutti gli ICER calcolati fanno di etelcalcetide il trattamento dominante.

ANALISI DI BUDGET IMPACT

Tenendo conto che per cinacalzet non sono previsti sconti dovuti ad accordi negoziali non trasparenti, di cui invece gode etelcalcetide, si è deciso di effettuare un'analisi di budget impact al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego della terapia con etelcalcetide, associato a vitamina D e chelanti del fosforo, nei pazienti con SHPT in emodialisi. La valutazione è stata effettuata sul 3° scenario, nel quale al prezzo ex-factory di etelcalcetide è stato applicato uno sconto del 35%, che è superiore al valore di break-even (32,5%) rispetto a cinacalzet. L'analisi è stata condotta dal punto di vista del SSN italiano in un orizzonte temporale di 3 anni. In essa sono state confrontate le stime di budget di due diverse situazioni di mercato: prima e dopo l'introduzione di etelcalcetide. In Italia il numero di pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale è pari

a 47.824⁴⁰; di questi, l'80% soffre di iperparatiroidismo secondario⁴¹ (N=38.259). Il 90% dei soggetti con SHPT risulta a sua volta in emodialisi⁴² (N=34.433). Un'expert opinion stima che il 60% di essi sia eleggibile a terapia con farmaci calciomimetici, il numero di pazienti pari a 20.660 rappresenta perciò la popolazione in analisi, la quale è soggetta ad un incremento annuo dello 0,02%.⁴³ Il modello ha previsto delle stime per le varie market shares: nello scenario di mercato senza l'introduzione di etelcalcetide il numero di pazienti trattati con cinacalzet è stimato essere pari al 40% dei pazienti eleggibili a terapia con calciomimetici; tale percentuale aumenta al 41% il secondo anno e al 42% il terzo anno. All'anno 1 si stima pertanto che 8.169 soggetti siano in terapia con cinacalzet; l'incremento annuale del numero di pazienti in cura con cinacalzet è del 3,0%: sono quindi trattati 8.414 pazienti il secondo anno e 8.666 pazienti il terzo anno. Nello scenario in cui viene introdotto etelcalcetide non si assiste tendenzialmente ad un incremento del mercato dei calciomimetici: si ipotizza infatti che i pazienti trattati con etelcalcetide siano pari al 15% (3.000 pazienti) dei soggetti eleggibili a terapia con calciomimetici il primo anno, al 31% (6.500 pazienti) il secondo anno, al 39% (8.000 pazienti) il terzo anno. (Tabella 5)

Gli input clinici ed i costi unitari di farmaci ed eventi presi in considerazione sono gli stessi dell'analisi di costo efficacia. L'impatto sul budget dovuto all'introduzione di etelcalcetide sul mercato, è stato ottenuto dal calcolo della differenza dei costi tra i due scenari, attuale (senza etelcalcetide) e futuro (con etelcalcetide), in un orizzonte

TABELLA 5
Numero dei pazienti in trattamento sulla base della stima delle quote di mercato delle terapie

	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Numero totale pazienti trattati			
Eleggibili a terapia con calciomimetici	20.660	20.664	20.668
Mercato senza etelcalcetide			
Pazienti trattati con etelcalcetide	0	0	0
Pazienti trattati con cinacalzet	8.169	8.414	8.666
Pazienti non trattati con calciomimetici	12.491	12.250	12.002
Mercato con etelcalcetide			
Pazienti trattati con etelcalcetide	3.000	6.500	8.000
Pazienti trattati con cinacalzet	5.619	2.369	1.169
Pazienti non trattati con calciomimetici	12.041	11.795	11.499

temporale di 3 anni. L'analisi ha confermato la maggiore efficacia di etelcalcetide nel permettere di controllare l'SHPT ed i livelli di PTH sierici. Grazie a questa superiore efficacia, etelcalcetide consentirebbe di ridurre il verificarsi di eventi clinici quali eventi cardiovascolari, fratture ossee e paratiroidectomia. (Tabella 6)

Come illustrato in Figura 3, in un mercato in cui è incluso etelcalcetide si potrebbero evitare in totale in termini di eventi cardiovascolari, fratture e paratiroidectomie rispettivamente 56 eventi all'anno 1, 93 eventi all'anno 2 e 111 eventi all'anno 3.

In Tabella 7 sono descritti i dettagli dei costi dovuti agli eventi clinici e alle terapie farmacologiche nei 3 anni di osservazione nei 2 mercati in analisi, senza e con etelcalcetide, e i risultati dell'analisi in termini di impatto incrementale.

Come evidenziato in Figura 4, alla riduzione del numero di eventi grazie all'utilizzo di etelcalcetide è conseguito quindi un abbattimento dei costi legati a ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, fratture e paratiroidectomia pari a circa € 278 mila, € 469 mila e € 563 mila rispettivamente negli anni 1, 2 e 3. L'iniziale aumento del costo totale delle terapie nell'anno 1, circa uguale a € 669 mila, dovuto all'introduzione di etelcalcetide, si trasforma poi in un consistente risparmio di € 671 mila al 2° anno, destinato ad aumentare a € 1,06 milioni al 3° anno. Complessivamente, l'analisi dimostra che, l'investimento nella terapia con etelcalcetide, rispetto a cinacalcet, determina un risparmio per il SSN grazie sia alla riduzione dei costi associati agli eventi avversi dell'SHPT sia alla riduzione della spesa farmaceutica. Il risparmio totale ottenibile nell'arco di 3 anni è risultato pertanto pari a € 2.371.117.

DISCUSSIONE

Etelcalcetide è un nuovo agente calciomimetico endovenoso che ha dimostrato un superiore controllo biochimico rispetto a placebo e alla terapia con il suo competitor, e attuale standard of care, cinacalcet nel trattamento dell'ipertiroidismo secondario in pazienti

affetti da malattia renale cronica in emodialisi. È generalmente ben tollerato, con un profilo di eventi avversi coerente con le condizioni di comorbidità preesistenti tipicamente associate a SHPT e al meccanismo d'azione dei calciomimetici. Questo favorevole profilo di benefi-

TABELLA 6
Eventi clinici per anno

	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Mercato senza etelcalcetide			
Eventi CV (N)	2.018	2.013	2.007
Fratture ossee (N)	572	570	568
PTx (N)	451	445	439
Mercato con etelcalcetide			
Eventi CV (N)	1.990	1.964	1.949
Fratture ossee (N)	562	553	548
PTx (N)	432	418	407

FIGURA 3
Riduzione del numero di eventi clinici dopo l'introduzione di etelcalcetide

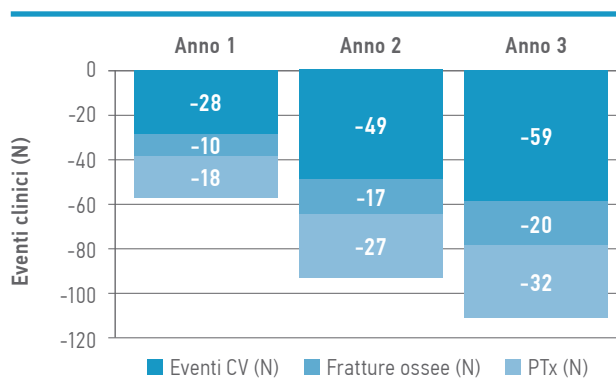


FIGURA 4
Impatto incrementale di spesa dell'analisi di budget impact

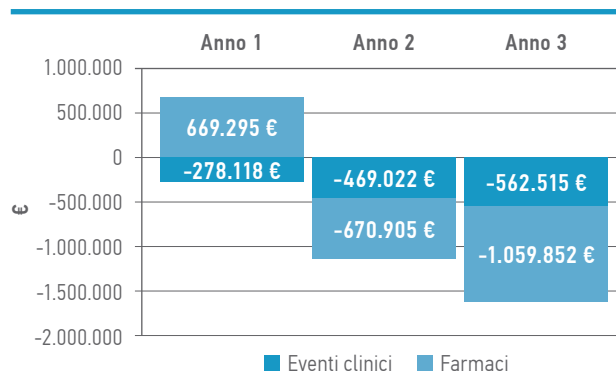


TABELLA 7

Risultati dell'analisi di budget impact

	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Numero totale pazienti trattati	20.660	20.664	20.668
Mercato senza etelcalcetide			
Eventi clinici			
Eventi CV	€ 11.221.217	€ 11.191.602	€ 11.161.024
Fratture ossee	€ 3.958.825	€ 3.945.516	€ 3.931.783
PTx	€ 1.318.250	€ 1.301.953	€ 1.285.156
TOTALE costo eventi clinici	€ 16.498.292	€ 16.439.071	€ 16.377.963
Farmaci			
Etelcalcetide	€ 0	€ 0	€ 0
Cinacalcet	€ 33.316.298	€ 34.315.787	€ 35.345.261
Chelanti del fosforo e analoghi vitamina D	€ 51.403.988	€ 51.414.269	€ 51.424.552
TOTALE costo farmaci	€ 84.720.287	€ 85.730.056	€ 86.769.813
COSTO TOTALE	€ 101.218.578	€ 102.169.127	€ 103.147.776
Mercato con etelcalcetide			
Eventi clinici			
Eventi CV	€ 11.064.141	€ 10.919.335	€ 10.833.440
Fratture ossee	€ 3.891.191	€ 3.829.100	€ 3.791.826
PTx	€ 1.264.841	€ 1.221.613	€ 1.190.182
TOTALE costo eventi clinici	€ 16.220.174	€ 15.970.049	€ 15.815.448
Farmaci			
Etelcalcetide	€ 11.069.168	€ 23.983.197	€ 29.517.781
Cinacalcet	€ 22.916.426	€ 9.661.686	€ 4.767.628
Chelanti del fosforo e analoghi vitamina D	€ 51.403.988	€ 51.414.269	€ 51.424.552
TOTALE costo farmaci	€ 85.389.582	€ 85.059.152	€ 85.709.961
COSTO TOTALE	€ 101.609.755	€ 101.029.201	€ 101.525.409
Impatto incrementale	€ 391.177	-€ 1.139.927	-€ 1.622.367

cio-rischio, unito alla facilità di somministrazione endovenosa alla fine della dialisi e al conseguente aumento dell'aderenza alla terapia da parte del paziente, fanno sì che etelcalcetide rappresenti un progresso significativo rispetto alle terapie esistenti. Nel presente lavoro la sua efficacia è stata testata dal punto di vista farmacoeconomico. L'obiettivo delle valutazioni economiche svolte, in cui sono stati messi a confronto etelcalcetide e cinacalcet, entrambi in combinazione con farmaci analoghi della vitamina D e chelanti del fosforo, è stato quello di valutare l'impatto di etelcalcetide secondo un punto di vista farmacoeconomico e di stimare se il farmaco possa rappresentare il trattamento d'elezione nella terapia di pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario in

emodialisi che necessitano di ottenere il controllo dei livelli ematici di ormone paratiroideo, calcio e fosforo. I risultati dimostrano come etelcalcetide rappresenti una scelta appropriata per il SSN con un profilo di costo-efficacia molto favorevole. Il farmaco si è confermato più efficace rispetto a cinacalcet: in un orizzonte temporale life-time è risultato apportare 4,214 QALYs scontati, contro i 4,142 apportati da cinacalcet. Nell'analisi sono stati identificati 3 differenti scenari sulla base dello sconto non trasparente che si è ipotizzato possa venire applicato sul prezzo ex-factory di etelcalcetide (scenario 1: sconto -25%; scenario 2: sconto -30%; scenario 3: sconto -35%). È stato infine individuato un 4° scenario dove il valore di sconto per etelcalcetide è pari al 32,5%

(costo risultante: €/mg 5,00), tale percentuale coincide con il break even point, vale a dire il minimo valore di sconto applicabile a etelcalcetide per ottenere un risultato dominante di etelcalcetide vs. il comparator, ossia meno costoso e più efficace di cinacalcet. In tutti e 4 gli scenari il farmaco si è dimostrato costo-efficace. In particolare, negli scenari 1 e 2 gli ICER ottenuti sono stati pari rispettivamente a € 13.454 e € 4.243, ampiamente al di sotto del valore soglia, pertanto essi si possono ritenere non solo accettabili ma anche molto favorevoli. Negli scenari 3 e 4 la terapia con etelcalcetide ha permesso oltretutto di ottenere dei risparmi, i valori di ICER stimati rendono di fatto il trattamento dominante sul competitor cinacalcet. Questi risultati sono stati dimostrati essere robusti grazie all'analisi di sensibilità deterministica condotta. I grafici a tornado hanno mostrato che gli esiti, in termini di ICER, sono più sensibili alle variazioni legate ai valori di utilità negli scenari 1 e 2. Nessun tipo di variazione è risultata invece influire sui risultati nello scenario 3, in cui tutti gli ICER calcolati rendono etelcalcetide il trattamento dominante. Al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego della terapia con etelcalcetide nei pazienti con SHPT in emodialisi è stata inoltre realizzata un'analisi di budget impact sul 3° scenario (-35%) secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano. Condotta con un time-horizon di 3 anni, la valutazione ha dimostrato che l'introduzione di etelcalcetide sul mercato può comportare un risparmio per il SSN dovuto sia alla riduzione dei costi associati agli eventi avversi dell'SHPT sia alla riduzione della spesa farmaceutica. Tale risparmio è risultato aumentare progressivamente all'aumentare del tasso di sostituzione di etelcalcetide con la terapia a base di cinacalcet. L'analisi ha stimato infatti un leggero innalzamento della spesa (+0,4%) al primo anno che viene ampiamente compensato con risparmi pari a € 1,1 milioni al secondo anno e pari a € 1,6 milioni al terzo anno. Inoltre, secondo una stima di calcolo fatta nello scenario 3 dell'analisi di budget impact, se applicassimo una percentuale di sconto pari al 35% sul prezzo ex-factory del farmaco, confrontando il solo costo annuale dei calciomimetici, il trattamento

con etelcalcetide comporterebbe un risparmio attorno al 10% nei pazienti precedentemente trattati con cinacalcet. I risultati della valutazione confermano quindi quelli di precedenti studi in cui etelcalcetide si è dimostrato un'alternativa costo-efficace e cost-saving.^{44,45,46} Nell'analisi di budget impact si è voluto simulare il risultato che si otterrebbe scontando ulteriormente il costo del farmaco; è emerso che al crescere di un punto percentuale di tale sconto si otterrebbe un incremento medio triennale di risparmio pari allo 0,3%, il risparmio totale ottenibile nell'arco di 3 anni è risultato pertanto pari a € 2.371.117. È importante quindi evidenziare come l'inserimento di una nuova opzione terapeutica nel panorama della patologia in esame, porti ad un risparmio complessivo per il Sistema Sanitario Nazionale.

La presente analisi presenta tuttavia alcuni limiti: dal momento che ad oggi non sono disponibili studi clinici che comparano direttamente l'efficacia di etelcalcetide con quella di cinacalcet; mentre i dati di efficacia utilizzati per cinacalcet sono stati presi dallo studio EVOLVE²¹, quelli per etelcalcetide, sebbene basati su un trial randomizzato, sono stati estrapolati tramite un parametro surrogato. Questa è tuttavia una pratica abituale per le analisi economiche ed è anche molto comune nel contesto della cura dialitica. Le stime di efficacia impiegate nel modello sono basate su un approccio lag-censored; l'utilizzo di tale approccio per effettuare delle stime, sebbene non nel caso di analisi farmacoeconomiche, è stato messo in discussione in precedenza⁴⁷ e ad esso sarebbe preferibile l'impiego dell'approccio ITT (intention-to-treat). Tuttavia, c'è da sottolineare che le stime di hazard ratio basate sul metodo ITT non sono coerenti con la struttura del modello; occorre ricordare che dal lavoro di Stollenwerk et al. le stime lag-censored sono peraltro risultate più conservative.⁴⁶ Un ulteriore limite potrebbe essere costituito dal fatto che non sono stati inclusi nell'analisi i costi dovuti alla dialisi; questo approccio è però coerente con le precedenti valutazioni economiche⁴⁸ e si basa sul fatto che i costi di dialisi sono stati dimostrati accettabili dal punto di vista della società. Sulla base dei risultati dello studio clinico condotto da Block et al.⁴⁹, è stato assunto che etelcalcetide e cinacalcet abbiano la stessa persistenza.

Tuttavia, nella pratica clinica reale, sarebbe più verosimile che etelcalcetide presentasse una maggiore persistenza grazie alla sua via di somministrazione endovenosa. In conclusione, le valutazioni economiche realizzate dimostrano che la terapia con etelcalcetide, rispetto a quella con il comparator cinacalcet, comporta un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e che nel complesso rappresenta in Italia un'opzione di trattamento costo-efficace per la cura dei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario in emodialisi in quanto il farmaco in esame è risultato apportare QALY maggiori ed un minor numero di eventi clinici. In particolare, se sulla tariffa del farmaco venissero applicate scontistiche uguali o superiori al 32,5%, il trattamento con etelcalcetide risulterebbe inoltre cost-saving per il SSN italiano. L'analisi di impatto sul budget ha dimostrato che l'utilizzo di etelcalcetide nei pazienti affetti da SHPT in emodialisi rappresenta una scelta sostenibile nella prospettiva del SSN italiano, in grado di apportare progressivamente maggiori risparmi all'aumentare del numero di pazienti per i quali la terapia con cinacalcet viene sostituita con la terapia con etelcalcetide.

DISCLOSURE

Questo articolo è stato reso possibile grazie al contributo di Amgen.

BIBLIOGRAFIA

- Shigematsu et al., *Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. Clin Exp Nephrol. 2017 Aug 23. doi: 10.1007/s10157-017-1442-5.
- Cozzolino M, Ciceri P, Volpi EM, Olivi L, Messa PG, *Pathophysiology of calcium and phosphate metabolism impairment in chronic kidney disease*. Blood Purif. 2009;27(4):338-44.
- Lee et al., *Cost of treatment and clinical events for secondary hyperparathyroidism*. Am J Pharm Benefits. 2013;5(2):24-35.
- Roggeri DP et al., *Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region, Italy*, Hindawi Publishing Corporation, 2014.
- Vivekanand et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet, vol. 382, pp. 260-72, 2013.
- Di Luca et al., *Terapia dell'iperparatiroidismo secondario nel paziente in dialisi*. Giornale Italiano di Nefrologia, pp. S36- S48, 2009.
- De Nicola et al, *Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey*, Nephrol Dial Transplant. 2015 May;30(5):806-14. doi: 10.1093/ndt/gfu383. Epub 2014 Dec 18.
- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney Int Suppl. 2017;7:1-59.
- Esposito et al., *Management of mineral metabolism in hemodialysis patients: discrepancy between interventions and perceived causes of failure*. J Nephrol. 2014 Dec;27(6):689-97.
- Fernandez-Martin et al., *COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(7):1922-35.
- Prujijm Menno T., *Traitement de l'hyperparathyroïdisme secondaire en dialyse: à propos d'un cas d'inefficacité apparente du traitement médicamenteux (Treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis: Report of a case-study of treatment failure)* Néphrologie & Thérapeutique (2008) 4, 28-33.

12. Colombo et al., *Review della letteratura: aderenza nella gestione del paziente con iperparatiroidismo secondario in emodialisi*. ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research, Vol.12, anno 2017, pag.103-114.
13. Lee et al., *Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis*. J Med Econ. 2011;14(6):798-804.
14. Park et al., *Adherence and persistence to prescribed medication therapy among Medicare part D beneficiaries on dialysis: comparisons of benefit type and benefit phase*. J Manag Care Pharm. 2014;20(8):862-76.
15. Pereira et al., *Old and new calcimimetics for treatment of secondary hyperparathyroidism: impact on biochemical and relevant clinical outcomes*. Clin Kidney J. 2018 Feb;11(1):80-88. doi: 10.1093/ckj/sfx125. Epub 2017 Dec 8.
16. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) etelcalcetide. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/201611111136254/anx_136254_it.pdf
17. Shigematsu et al., *Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. Clin Exp Nephrol. 2017 Aug 23. doi: 10.1007/s10157-017-1442-5.
18. Trial clinico 20120360. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000192-33/IT>
19. Siebert et al. *State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3*. Med Decis Making. 2012;32(5):690-700.
20. Fattore G. AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria). *Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari*. Linee guida. 2009;10(2):9.
21. NCT00345839. *E.V.O.L.V.E. Trial™: Evaluation Of Cinacalcet Hydrochloride (HCl) Therapy to Lower Cardio-Vascular Events (EVOLVE)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345839>
22. Amgen. 20120229 Clinical Study Report. 2014.
23. Amgen. 20120230 Clinical Study Report. 2014.
24. Amgen. 20120360 Clinical Study Report. Data on file. 2015.
25. Blayney et al. *Trends and consequences of mineral bone disorder in haemodialysis patients: lessons from The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. J Ren Care. 2009 Mar;35 Suppl 1:7-13.
26. Floege et al. *Vascular calcification in patients with end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant. 2004 Aug;19 Suppl 5:V59-66.
27. Eddington et al. *Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review*. J Ren Care. 2009 Mar;35 Suppl 1:45-50.
28. Jean et al. *Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences*. Nephrol Dial Transplant. 2009 Mar;24(3):948-55.
29. Shantouf et al. *Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients*. Am J Nephrol. 2010;31(5):419-25.
30. Tentori et al. *Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study*. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jan 7;10(1):98-109.
31. Boer et al. *Cost-effectiveness of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in the United States*. J Med Econ. 2012;15(3):509-20.

32. Malindretos et al. *A study of the association of higher parathormone levels with health-related quality of life in hemodialysis patients*. *Clinical nephrology*. 2012;77(3):196-203.
33. Briggs et al. *Analyzing Health-Related Quality of Life in the EVOLVE Trial: The Joint Impact of Treatment and Clinical Events*. *Med Decis Making*. 2016 Nov;36(8):965-72. doi: 10.1177/0272989X16638312. Epub 2016 Mar 17.
34. Mantovani et al. *Burden of acute myocardial infarction*. *International Journal of Cardiology*, Volume 150, Issue 1, 111 – 112.
35. DRG 140. Ministero della Salute. Tariffario prestazioni ospedaliere.
36. Corrao et al. *Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy*. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jul;16(7):729-36.
37. DRG 130. Ministero della Salute. Tariffario prestazioni ospedaliere.
38. Garside et al., *The effectiveness and cost-effectiveness of cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in endstage renal disease patients on dialysis: a systematic review and economic evaluation*, *Health Technology Assessment*, vol. 11, 2007.
39. AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria). *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles* 2009; 11: 89-93.
40. Roggeri et al. *Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region Italy*. *Advances in Nephrology* Volume 2014 (2014), Article ID 680737, 6 pages.
41. Di Luca M. *Terapia Dell'iperparatiroidismo secondario nel paziente in dialisi*. *Giornale Italiano Di Nefrologia*. Anno 26 S-49, 2009/pp. S36-S48.
42. Alberghini et al. *La Dialisi Peritoneale Assistita con l'impiego degli OSS come caregiver*. *Ital Nefrol* 2014; 31 (6) – ISSN 1724-5590 – © 2014 Società Italiana di Nefrologia.
43. Jha et al. *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72.
44. Stollenwerk et al., *Assessing The Cost-Utility of Etelcalcetide: A Markov Model*. November 2016 Volume 19, Issue 7, Page A519.
45. Stollenwerk et al., *Exploring the potential value of improved care for secondary hyperparathyroidism with a novel calcimimetic therapy*. *Journal of Medical Economics*, 20:10, 1110-1115, DOI:10.1080/13696998.2017.1360309.
46. Stollenwerk et al., *A Decision-Analytic Model to Assess the Cost-Effectiveness of Etelcalcetide vs. Cinacalcet*. *Pharmacoeconomics*. 2018 Feb 2. doi: 10.1007/s40273-017-0605-2.
47. Tripepi et al., *Lag-censoring analysis: lights and shades*. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):700–5.
48. Ubel et al., *In a survey, marked inconsistency in how oncologists judged value of high-cost cancer drugs in relation to gains in survival*. *Health Aff (Millwood)* 2012;31:709-17.
49. Block et al., *Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial*. *JAMA* 2017;317:156–64.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it