

CONVERSIONE DA DARBEPOETIN- α AD EPOETIN- α : ANALISI COSTO-EFFICACIA DOPO 12 MESI DI FOLLOW-UP IN UN GRUPPO DI PAZIENTI EMODIALIZZATI IN UN SINGOLO CENTRO

E. Orazi

Struttura Semplice Emodialisi Extracorporea - CAL Dialisi di Peschiera Borromeo, A.O. di Melegnano, P.O. di Vizzolo Predabissi (MI)

Switch from Darbepoetin- α to Epoetin- α : cost and efficacy comparison for haemodialytic patients over one year follow-up in a single centre

Due to the increased emphasis on cost-containment, drugs must be proven not only to be safe and effective, but also to reduce costs, prior to be used in clinical practice.

In the context of this saving policy, 12 clinically stable patients on hemodialysis who were administered darbepoetin- α (Aranesp[®]) (DARB) for at least 16 months in single weekly doses, were converted to EPO- α , administered 2-3 times per week. The initial dose of EPO- α was calculated on the basis of a dose-conversion ratio (DCR) of 200 IU EPO- α = 1 mcg DARB.

The mean Hb value in the six months preceding the conversion was between 11 and 12 g/dL, with a monthly dose of DARB unchanged/ reduced during the last three months. During the last month of treatment with DARB, the mean Hb value of the cohort was 11.4 \pm 0.5 g/dL and the mean weekly dose per patient was 24 \pm 12 mcg. After two months of EPO- α use, the mean Hb value dropped to 10.8 \pm 0.7 g/dL, with a mean monthly dose per patient of 5.667 \pm 2.229 IU, corresponding to a DCR of 234. In order to bring the Hb values back to above 11 g/dL, doses of EPO- α were progressively increased up to a maximum of 10.000 \pm 5.461 IU per patient, corresponding to a DCR of 414.

The attempt to convert 12 hemodialysis patients treated with darbepoetin- α to an ESA with an apparent lower cost resulted in a worsening of the anemia of the patients after the conversion. Instead of leading to savings, the conversion actually increased expenditures. (G Ital Nefrol 2008; 25: 223-6)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Anemia,
Costo-efficacia,
Darbepoetin- α ,
Epoetin- α ,
Dose Converting
Ratio (DCR)

PAROLE CHIAVE:

Anemia,
Costo-efficacia,
Darbepoetin- α ,
Epoetin- α ,
Fattore di
conversione

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Ersilia Orazi
CAL Dialisi
Via Matteotti, 25
20068 Peschiera Borromeo (MI)
e-mail: ersior@yahoo.it

INTRODUZIONE

Darbepoetin- α differisce significativamente dall'eritropoietina umana ricombinante (rHuEpo) per le sue specifiche caratteristiche farmacocinetiche. Avendo un'emivita più lunga (1), darbepoetin- α può essere somministrata meno frequentemente rispetto alla rHuEpo, pur mantenendo lo stesso livello di efficacia di stimolo dell'eritropoiesi, sia nei pazienti in dialisi (2), sia nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi (3).

È stato inoltre dimostrato che, al contrario di quanto avviene per la rHuEpo, i dosaggi di darbepoetin alfa non differiscono per somministrazione endovenosa (iv) e sottocutanea (sc) (4).

Sempre più spesso il clinico viene chiamato ad eser-

citare un controllo sulla spesa farmaceutica, al fine di fornire al paziente, a parità di efficacia e sicurezza, il trattamento di costo inferiore (5).

Nell'ottica di questa politica di risparmio, si è proceduto nell'autunno del 2005 a sostituire darbepoetin- α (Aranesp[®]) (DARB) con epoetin- α (Eprex[®]) (EPO- α) per il trattamento dell'anemia, in un gruppo di pazienti emodializzati presso il nostro Centro ad Assistenza Limitata.

Il dosaggio iniziale di epoetin- α è stato calcolato utilizzando una formula che prende in considerazione la sola massa proteica delle due molecole (1 mcg darbepoetin- α = 200 IU epoetin- α). Nessuna considerazione è stata fatta riguardo ad una possibile differenza di efficacia fra le due molecole, dando per scontato la loro equivalenza terapeutica.

TABELLA I - PREZZI DI ACQUISTO DEGLI ESA

	FINO A feb-06	mar-06	apr-06	giu-06	ott-06
EPO ALFA (€/UI)	0.00682	0.006645	0.00663	0.00653	0.006465
DARBEPOETIN ALFA (€/mcg)	1.931	1.931	1.931	1.838	1.784

Il calcolo dei costi, considerando un rapporto di conversione (DCR = *dose conversion ratio*) fra i due farmaci pari a 1 mcg darbepoetin- α = 200 UI epoetin- α , faceva infatti apparire più conveniente la seconda molecola.

Poiché l'obiettivo consisteva nel raggiungimento del miglior risultato clinico al costo minore, si è ritenuto necessario verificare gli effetti clinici, oltre che economici, della scelta operata.

MATERIALI E METODI

Nel mese di novembre 2005, in 12 pazienti emodializzati presso un centro ad assistenza limitata (7 M e 5 F, di età media 67.8 ± 4.8 anni ed età dialitica 88 ± 65.8 mesi), stabili dal punto di vista clinico, DARB, somministrata da almeno 16 mesi in dose monosettimanale iv, è stata sostituita da EPO- α , somministrata iv 2-3 volte la settimana. La dose di EPO- α iniziale è stata calcolata considerando un rapporto di conversione di 200 UI EPO- α = 1 mcg DARB.

Per ogni paziente era disponibile retrospettivamente il dato relativo ai consumi settimanali di DARB e ai valori mensili di Hb; dal momento della conversione sono stati registrati settimanalmente i consumi di EPO- α e l'andamento mensile dei valori di Hb. Sulla base di questi dati è stato calcolato il consumo medio settimanale di agente stimolante l'eritropoiesi (ESA) ed il valore medio mensile di Hb della *coorte*.

È stato inoltre calcolato per ogni mese di *follow-up* il fattore di conversione EPO- α : DARB, con riferimento al valore medio settimanale di consumo di DARB nell'ultimo mese di trattamento. L'analisi dei costi è stata fatta in base al prezzo di acquisto dei farmaci da parte del servizio di farmacia ospedaliero, confrontando i costi effettivi sostenuti durante il periodo di trattamento con i due ESA.

I prezzi sono rimasti immutati nel periodo compreso fra novembre 2005 e febbraio 2006, mentre a partire da marzo e da giugno 2006 sono diminuiti i prezzi rispettivamente di EPO- α e di DARB (Tab. I).

Poiché durante il periodo di *follow-up* i prezzi sono diminuiti, sono stati stimati anche i costi presunti che sarebbero stati caricati al centro di costo se i pazienti avessero continuato ad assumere darbepoetin- α allo stesso dosaggio dell'ultimo mese di trattamento, ma con i prezzi modificati.

Sono stati infine valutati e confrontati, nei periodi pre e post-conversione, la ferritina, la percentuale di transferrina saturata (TSAT), il PTH e la PCRq. È stata inoltre confrontata l'efficienza dialitica (KT/V) e valutato l'andamento clinico, per verificare l'eventuale cambiamento di qualcuno di questi parametri in funzione della conversione DARB- EPO- α o viceversa per verificare se la ridotta risposta all'EPO- α potesse essere stata influenzata dal cambiamento di uno o più di questi fattori. Ai pazienti veniva somministrato ferro per via endovenosa a dosaggi tali da mantenere adeguato lo stato marziale.

RISULTATI

La Figura 1 illustra i dati relativi all'andamento dei valori medi di emoglobina durante il periodo di osservazione e la sintesi delle variazioni delle dosi di EPO- α , dei costi mensili globali a carico della struttura ospedaliera e del *Dose Conversion Ratio* (DCR) intervenuti dopo la conversione da DARB a EPO- α .

Il valore medio di Hb, nei 10 mesi precedenti la conversione, era compreso fra 11 e 12 g/dL, con una dose mensile di DARB immutata o ridotta negli ultimi 3 mesi.

Nell'ottobre 2005, ultimo mese di trattamento con DARB, il valore medio di Hb della *coorte* era pari a 11.4 ± 0.5 g/dL e la dose media settimanale per paziente era pari a 24 ± 12 mcg, con un costo mensile globale di acquisto del farmaco per l'intera *coorte* pari a € 2.400,00 (Fig. 1).

Nel dicembre 2005, dopo due mesi di utilizzo di EPO- α , il valore medio di Hb della *coorte* era sceso a 10.8 ± 0.7 g/dL, con una dose media settimanale per paziente 5.667 ± 2.229 UI, corrispondente a un DCR di 234. L'andamento in discesa dei valori di Hb è continuato nei mesi successivi; a febbraio 2006, il valore medio di Hb della *coorte* era pari a 10.5 ± 1.1 g/dL, nonostante un consumo medio di EPO- α per paziente di 7.333 ± 3.114 UI (corrispondente a un DCR di 303) ed un costo complessivo mensile pari a € 2.572,11 (+ 7.2% rispetto all'ultimo mese di acquisto di DARB).

Allo scopo di riportare i valori di Hb al di sopra degli 11 g/dL, le dosi di EPO- α sono state progressivamente aumentate, fino a raggiungere, nel mese di aprile 2006, il valore massimo di 10.000 ± 5.461 UI settime-

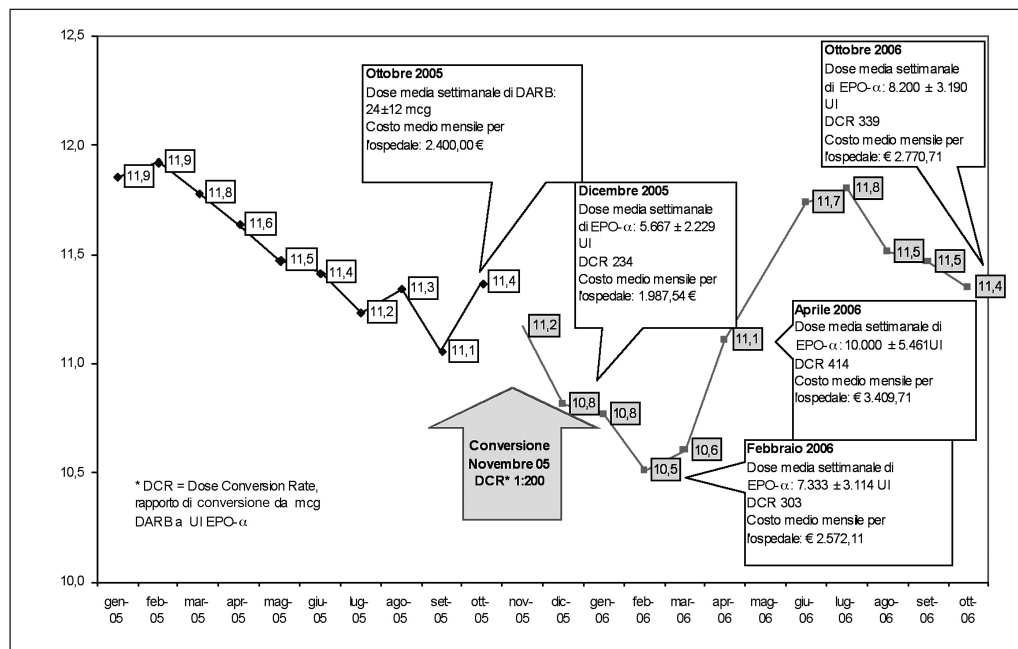


Fig. 1 - Andamento dei valori medi di emoglobina durante il periodo di osservazione e sintesi delle variazioni delle dosi di EPO-α, dei costi mensili globali a carico della struttura ospedaliera e del Dose Conversion Ratio intervenuti dopo la conversione da DARB a EPO-α.

nali per paziente, corrispondente a un DCR di 414, con un costo complessivo pari a € 3.409,71 (+ 42.1% rispetto all'ultimo mese di acquisto di DARB).

Nei mesi successivi, è stato possibile ridurre le dosi di EPO-α, fino a raggiungere, nel mese di ottobre 2006, ad un anno dalla conversione, valori di Hb pari a quelli dell'anno precedente (11.4±0.8 g/dL). I consumi medi settimanali di EPO-α per paziente, ad ottobre 2006, sono risultati pari a 8.200±3.190 UI, corrispondenti ad un DCR di 339, per un costo complessivo mensile di acquisto pari a € 2.770,71, cioè il 15.4% in più rispetto a quanto veniva speso per DARB al fine di ottenere lo stesso risultato clinico.

Se si considera il costo che si sarebbe sostenuto in caso di utilizzo attuale di DARB, a prezzi più bassi, il divario tra spesa effettiva e spesa possibile apparirebbe ancora maggiore (EPO-α, € 2.726,38 mensili vs darbepoetin-α € 2.217,26 mensili, corrispondenti ad un costo di EPO-α del 22.9% superiori ad darbepoetin-α).

Nella Tabella II sono riportati i valori medi di ferritina, della TSAT, del KT/V, della PCR e del PTH nei due periodi di trattamento (DARB da gennaio ad ottobre 2005 ed EPO-α da novembre 2005 ad ottobre 2006). Non si sono evidenziate differenze significative nei periodi presi in esame e l'adeguatezza dialitica era conservata. Durante il periodo di osservazione non è stato rilevato alcun evento clinico degno di nota; ciò a conferma della stabilità clinica dei pazienti presi in esame.

TABELLA II - VALORI MEDI DI FERRITINA, TSAT, KT/V, PCR E PTH PRIMA E DOPO LA CONVERSIONE

	Valore Medio (± DS) Periodo gen 05-ott 05	Valore Medio (± DS) Periodo nov 05-ott 06
Ferritina (ng/mL)	385 (±157)	391 (±172)
TSAT %	25 (±9)	24 (±9)
KT/V	1.4 (±0.2)	1.5 (±0.2)
PCRq (mg/dL)	0.8 (±1)	0.9 (±1)
PTH (pg/mL)	195 (±139)	235 (±135)

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sebbene 200 UI di epoetin-α contengono la stessa massa peptidica di 1 µg di darbepoetin-α, un rapporto fisso di 200:1 non è necessariamente predittivo di un fattore di conversione appropriato tra i due farmaci attraverso l'intero spettro di dosaggi (6). Diverse esperienze cliniche mostrano che un DCR di 1:200 non indica in maniera accurata il dosaggio idoneo per la conversione in tutti i pazienti (7-10).

Il tentativo di convertire la terapia di 12 pazienti emodializzati, trattati con darbepoetin-α, ad un ESA di costo nominalmente inferiore, ha portato ad un peggioramento dello stato anemico dei pazienti nei sei mesi dopo la conversione stessa e invece di comportare dei risparmi, ha portato ad un incremento della spesa.

È apparso evidente che l'applicazione automatica del criterio di "Equivalenza Terapeutica" tra le due molecole con un DCR fisso è risultato non corrispondente alla realtà clinica. La nostra esperienza, seppure limitata per il piccolo numero di pazienti, suggerisce quindi di utilizzare con prudenza il concetto di "equivalenza" tra farmaci della stessa categoria, ma con diverse caratteristiche farmacologiche e farmacodinamiche.

RIASSUNTO

Sempre maggiori sono le sollecitazioni all'utilizzo di farmaci efficaci, sicuri e di minor costo al fine di contenere la spesa farmaceutica.

Nel contesto di questa politica di risparmio, 12 pazienti in emodialisi clinicamente stabili in terapia settimanale con darbepoetin- α (DARB) da almeno 16 mesi, sono stati convertiti ad epoetin- α (EPO- α) in somministrazione bi o tri settimanale. La dose iniziale di EPO- α è stata calcolata considerando un rapporto di conversione (DCR) di 200 UI EPO- α = 1 mcg DARB.

Il valore medio di Hb nei pazienti in studio, valutato nei 10 mesi precedenti la conversione, era compreso fra 11 e 12 g/dL con una dose mensile di DARB immutata o ridotta durante gli ultimi 3 mesi. Nell'ultimo mese di trattamento con DARB l'Hb media era di 11.4 ± 0.5 g/dL con un dosaggio medio a paziente di 24 ± 12 mcg. Dopo 2 mesi dalla conversione ad EPO- α , l'Hb media era diminuita a 10.8 ± 0.7 g/dL con un dosaggio mensile medio per paziente di 5.667 ± 2.229 UI, corrispondenti ad un DCR di 234. Per ripristinare i valori di Hb al di sopra degli 11 g/dL, è stato necessario aumentare progressivamente il dosaggio di EPO- α fino ad un massimo di 10.000 ± 5.461 UI a paziente, corrispondente ad un DCR di 414.

Il tentativo di convertire 12 pazienti in emodialisi in trattamento con DARB ad un ESA di costo unitario inferiore, ha in realtà provocato un peggioramento dell'anemia a fronte di un incremento della spesa.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with Epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2392-5.
2. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, et al. Randomized controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 110-8.
3. Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2001; 60: 741-7.
4. Vanrenterghem Y et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 6: 2167-75
5. Mason J. Challenges to the economic evaluation of new biotechnological interventions in healthcare. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 119-25.
6. Scott SD. Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendations from clinical studies. *Pharmacotherapy* 2002; 22: S160-5.
7. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362-9.
8. Roger SD, Cooper B. What is the practical conversion dose when changing from epoetin alfa to darbepoetin outside of clinical trials? *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 223-8.
9. Icardi A, Sacco P, Salvatore F, Romano U. Long-term intravenous epoetin-alpha/darbepoetin-alpha ratio in iron-replete hemodialysis patients. *J Nephrol* 2007; 20: 73-9.
10. Eandi M, Giotta N, Biamino E, Russo R, Gianino MM. Analisi costo-efficacia di darbepoetina dopo switch da epoietina-beta nei pazienti in emodialisi: studio retrospettivo monocentrico italiano. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2006; 7: 45-62.