

Valutazione dell'impatto sul budget del Sistema Sanitario Nazionale dell'utilizzo di aliskiren nel trattamento dell'ipertensione



Orietta Zaniolo ⁽¹⁾, Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾

ABSTRACT

Cardiovascular (CV) disease management and prevention has been the leading cost driver in health care expenditures of industrialized Countries for many years, and this trend is not expected to change in the next future. Although drugs used for the treatment of arterial hypertension and heart failure account for three fourths of the total Italian pharmaceutical expenditures in this disease area, population studies indicate that only about half of all hypertensive patients are treated for this condition, and that, among treated individuals, only a minority achieves a satisfactory and stable blood pressure control. A complementary observation is that drug expenditures, as high as they seem to be, actually account for only about a fourth of the total direct cost of CV illness, as they are exceeded by costs of hospitalizations required for the acute management of the clinical events that should be, at least partially, prevented by the same cardiovascular drugs. An often pointed out corollary to these findings is that an increase in the rate of controlled hypertension in the population, although surely linked to a further increase in pharmaceutical expenditures, carries the potential to reduce overall health care costs for the management of CV patients. As far as drug treatment is concerned, there seem to be three applicable strategies capable of increasing blood pressure control rates, i.e. interventions directed toward the increase of the treated population, interventions aimed at improving compliance, and the introduction of innovative drugs to cover unmet needs. Aliskiren is the first agent of the new direct renin inhibitors drug class, and has been recently approved in Italy under strict reimbursement restrictions. In this paper, the Authors present a budget impact analysis in the perspective of the National Health Service, conducted by estimating eligible populations according to reimbursement limitations, calculating differential costs by patient subgroups and possible strategies (addition to vs substitution of ACE-Is or ARBs), and finally by applying expected market shares to the identified population. The low forecast market penetration (0.2% and 0.6% of eligible patients, in the first and second year, respectively) drives the results: the treatment of 3,274-9,821 patients induces a yearly increase of 1.5 to 4.5 million € with aliskiren added to ACE-Is or ARBs, and of 917,000 to 2,751,000 € in the substitution scenario.

Keywords: aliskiren, budget impact analysis, hypertension
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(1): 5-18

INTRODUZIONE

La cura delle patologie cardiovascolari rappresenta il capitolo di spesa sanitaria più oneroso nei paesi industrializzati. I fattori di rischio cardiovascolare sono molteplici, di varia importanza e di diversa distribuzione nella popolazione, cosicché risulta complesso individuare in maniera specifica il contributo di ognuno di essi alla formazione dell'onere clinico ed economico complessivo della patologia cardiovascolare.

Il costo di malattia dell'ipertensione, uno dei fattori di rischio più diffusi e di più difficile controllo, può quindi variare, a seconda dell'approccio adottato per la sua stima, dal semplice costo dei farmaci impiegati per il controllo pres-

sorio a una percentuale più o meno rilevante del costo di prevenzione e gestione delle patologie conseguenti.

Negli Stati Uniti, i costi dell'ipertensione sono stati stimati in circa 66,4 miliardi di dollari per l'anno 2007, circa un quarto del totale dedicato alla gestione delle malattie cardiovascolari (283 miliardi di dollari) [1]. Ad assorbire la maggior parte di tali costi sono le risorse richieste dal trattamento ospedaliero dei pazienti; i farmaci ammontano al massimo al 25% dei costi totali dell'ipertensione. Nell'Unione Europea questo costo globale è di circa 105 miliardi di euro (anno 2003). Fra i costi direttamente legati alla patologia figurano quelli relativi alle visite specialistiche, ai servizi ambulatoriali e

⁽¹⁾AdRes, Health Economics & Outcomes Research

Corresponding author
Orietta Zaniolo
o.zaniolo@adreshe.it

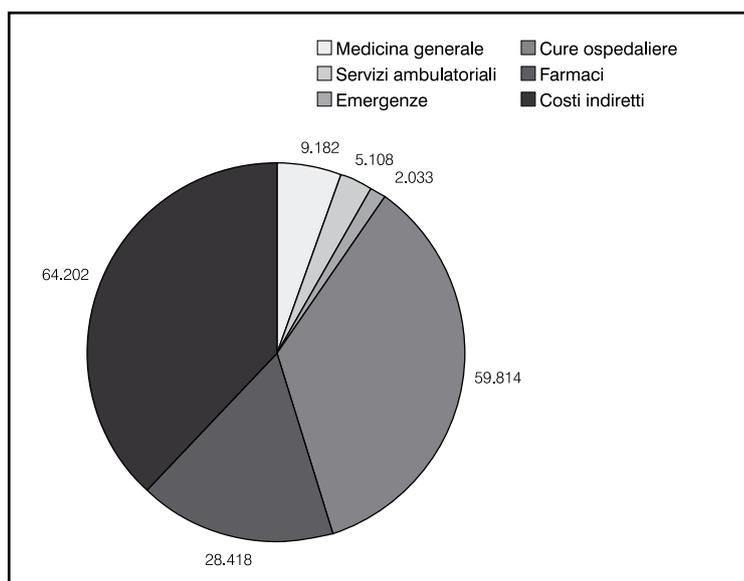


Figura 1
Costi legati a malattie cardiovascolari nell'Unione Europea nel 2003 (milioni di €) [2]

alla spesa farmaceutica; quest'ultima rappresenta però solo il 27% della spesa totale. Anche secondo questa ricerca la maggioranza delle risorse viene assorbita dai ricoveri ospedalieri, il cui costo totale ammonta a circa 60 miliardi di euro (Figura 1) [2]. Il costo totale annuo determinato dall'ipertensione, considerando le complicanze cardiovascolari, cerebrovascolari o renali, è risultato cinque volte superiore rispetto a quello della gestione della sola ipertensione arteriosa [3]. Nel 2002 Hansson e colleghi hanno costruito un modello di costo di malattia al fine di stimare l'impatto del mancato controllo dell'ipertensione nella popolazione sul consumo di risorse sanitarie in Francia, Germania, Italia,

Svezia e Regno Unito. Dal modello è emerso che circa 46 milioni di adulti nei 5 paesi in esame hanno livelli pressori compresi fra 140/90 e 160/95 mmHg e circa 29 milioni hanno livelli superiori a 160/95 mmHg. Nella popolazione gli eventi cardiovascolari maggiori, evitabili con il controllo ottimale della pressione, sono stati stimati in 281 mila, per un risparmio potenziale di 1,26 miliardi di euro [4].

In generale, vi è consenso tra gli economisti sanitari sul fatto che un miglior controllo dei valori pressori, pur richiedendo un esborso immediato, possa comportare un risparmio a medio e lungo termine. In questo senso è possibile agire su più fronti: l'aumento della copertura terapeutica, il miglioramento dell'aderenza alle terapie esistenti e l'introduzione di farmaci più efficaci e/o con una migliorata praticità d'impiego. Il basso livello di *compliance* è infatti una delle cause dirette del fallimento terapeutico e, sul piano economico, è stato dimostrato come l'aumento dell'aderenza alla terapia, benché associata a un maggior costo farmaceutico, determini una riduzione dei costi sanitari totali (inclusi quelli legati ai farmaci) [5].

Negli ultimi anni è stato registrato un aumento del consumo di farmaci per il trattamento dei disturbi cardiovascolari: dal 2000 al 2007, infatti, le DDD (*Defined Daily Dose*) dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco consumate dalla popolazione residente in Italia sono aumentate da circa 205 a 324 per 1.000 abitanti/die [6]. Gli incrementi più rilevanti di quantità prescritte sono avvenuti per gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) e per gli ARB in associazione fissa con diuretici, il cui uso è, rispettivamente, triplicato e sestuplicato. Attualmente,

Tabella I
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, prescrizione totale e per sottogruppo

AF = associazione fissa;
ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina II

Sottogruppo terapeutico (III livello di ATC)	Spesa lorda procapite (€)	DDD/1.000 ab/die
ACE-inibitore	9,51	82,1
ACE-inibitore e diuretico in AF	7,30	29,6
Alfa-bloccanti periferici	2,30	8,1
ARB	9,53	41,0
ARB e diuretico in AF	9,89	30,5
Beta-bloccanti	4,57	34,3
Beta-bloccanti e diuretici in AF	0,37	4,2
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	9,72	55,7
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	0,95	5,9
Diuretici ad azione diuretica maggiore	0,94	21,9
Diuretici risparmiatori di potassio	0,39	3,5
Tiazidici e simili (incluse AF)	0,43	7,5
Totale [6]	55,92	324,3
Totale nazionale	3.306.621.569 €	19.176.276 DDD/die

essi rappresentano rispettivamente la terza e la quinta classe di antipertensivi più prescritta in Italia (Tabella I). Il consumo di ACE-inibitori (ACE-I) è aumentato del 54% e quello dei beta-bloccanti dell'84%; aumenti minori si sono registrati nella prescrizione di calcio antagonisti diidropiridinici (+ 21%) e diuretici risparmiatori di potassio (+ 30%), mentre l'uso di diuretici tiazidici e simili e di calcio antagonisti non diidropiridinici si è ridotto (- 13% e - 26%, rispettivamente). ACE-I e ARB, le due classi di farmaci agenti sul Sistema Renina-Angiotensina (RAS) finora disponibili, hanno acquisito negli ultimi due decenni un ruolo predominante nell'ambito delle terapie antipertensive. In generale, essi hanno dimostrato un buon profilo di efficacia emodinamica e cardiovascolare e di tollerabilità; inoltre, sul piano economico, numerosi studi hanno testato l'associazione fra l'utilizzo di ACE-inibitori o ARB e minor consumo di risorse economico-sanitarie, rispetto al non trattamento o all'impiego di altri farmaci non appartenenti a queste classi [7-12]. Nonostante l'ampia gamma di farmaci antipertensivi a disposizione del medico, la ricerca continua a rimanere una priorità assoluta: la cronicità del disturbo e la sua elevata prevalenza rendono infatti necessaria la presenza di farmaci con caratteristiche differenti, al fine di soddisfare i bisogni peculiari di ogni paziente sulla base dello specifico quadro clinico e dell'evoluzione della patologia. Aliskiren, primo farmaco inibitore diretto della renina, è stato approvato dall'EMA per il trattamento dell'ipertensione essenziale, da solo o in associazione ad altri agenti antipertensivi. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha approvato la commercializzazione di aliskiren con l'attribuzione del carattere di innovazione farmacologica con potenziale innovatività terapeutica: il farmaco è stato infatti inserito nel fondo del 20% per i farmaci innovativi, sulla base della legge n. 222/07. La sua prescrizione a carico del SSN è limitata alle strutture specialistiche (cardiologie, nefrologie, diabetologie, neurologie e medicine interne, pubbliche o convenzionate con il SSN) esclusivamente nell'ambito di uno studio di monitoraggio intensivo con costi a carico dell'azienda

produttrice (Novartis Farma). Le condizioni di prescrivibilità in regime di rimborsabilità sono la presenza di ipertensione arteriosa essenziale (PAS/PAD > 130/80 mmHg), non controllata dalla precedente terapia comprendente almeno due trattamenti antipertensivi, e la presenza di una delle seguenti comorbidità: malattie cardiache pregresse, disfunzione diastolica, ipertrofia ventricolare sinistra, presenza di diabete mellito, insufficienza renale (e/o presenza di micro- o macroalbuminuria) o malattia cerebrovascolare pregressa.

In questo lavoro presentiamo una stima dell'impatto che l'immissione in commercio e la progressiva diffusione di aliskiren avrà sul budget del SSN italiano.

METODI

La logica generale dell'analisi si basa sui seguenti passaggi:

- stima della numerosità dei sottogruppi di pazienti candidabili alla terapia con aliskiren a carico del SSN;
- stima della quota di penetrazione sul mercato del farmaco;
- individuazione dei pattern di trattamento corrente e innovativo;
- calcolo del costo associato alle differenti terapie;
- stima dell'impatto finanziario a carico del SSN per sottopopolazione.

L'orizzonte temporale dell'analisi si estende per i due anni successivi alla commercializzazione del farmaco.

Prevalenza dell'ipertensione con comorbidità in Italia

I dati raccolti dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) riportano la prevalenza dell'ipertensione (PAS/PAD > 140/90 mmHg o assunzione di farmaci antipertensivi) per la popolazione italiana di età compresa fra 35 e 74 anni. Per le fasce d'età superiori è stato applicato il tasso di prevalenza riportato dall'OEC per la popolazione anziana [13]. L'ap-

	Donne	Uomini
Residenti in Italia > 74 anni (N°)	3.531.006	2.070.586
Prevalenza HTN [13]		
%	77	74
N°	2.718.875	1.532.234
Residenti in Italia 35-74 anni (N°) [14]	15.826.439	15.120.819
Prevalenza HTN [13]		
%	45	52
N°	7.121.898	7.862.826
Totale pazienti per sesso	9.840.772	9.395.060
Totale pazienti ipertesi in Italia	19.235.832	

Tabella II
Stima della prevalenza dell'ipertensione (HTN) arteriosa in Italia per fasce d'età

plicazione di tali tassi alla popolazione residente in Italia al 1 gennaio 2007 [14] ha permesso di stimare la presenza in Italia di 9.840.772 donne e 9.395.060 uomini ipertesi, per un totale di poco più di 19.200.000 pazienti (Tabella II). Lo studio osservazionale condotto da Leotta e colleghi, nel quale è stato analizzato un database comprendente i dati relativi a 6.254 pazienti visitati dal centro antipertensivo di Torino dal 1989 al 2003, ha rilevato che l'1% dei pazienti ipertesi è affetto da malattia coronarica e il 2% da pregressi eventi cerebrovascolari [15]. Sempre secondo questo studio osservazionale la prevalenza di insufficienza renale e di proteinuria fra i pazienti ipertesi è pari, rispettivamente, all'1% e allo 0,5% [15].

Il PAMELA, studio trasversale condotto su 3.200 soggetti di età compresa fra 25 e 74 anni residenti a Monza e selezionati come campione rappresentativo della popolazione generale, ha rilevato fra i soggetti ipertesi una prevalenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra pari al 19,4% [16] e una prevalenza di diabete mellito pari al 5,1% [17]. Tale dato è in accordo con la prevalenza rilevata dallo studio di Leotta e colleghi [15]. Mediante l'applicazione di tali tassi di prevalenza al numero di pazienti italiani affetti da ipertensione, si ottengono cinque sottogruppi distinti sui quali si è proceduto con l'analisi.

Stima dei pazienti candidati al trattamento con aliskiren a carico del SSN

Secondo i dati riportati dall'OEC il 34% delle donne e il 50% degli uomini ipertesi non ricevono alcun trattamento antipertensivo [13]. Di quelli trattati (il 66% delle donne e il 50% degli uomini), secondo i dati riportati dall'OsMed per l'anno 2007, circa il 35% assume ACE-inibitori. Mediante il rapporto fra i consumi annui nazionali di ACE-inibitori e ARB [6], la prevalenza d'uso degli ARB è stata stimata pari al 22,2% dei soggetti ipertesi. Secondo i dati OsMed la quota di pazienti riceventi ACE-I o ARB, pari a 57,2% nella popolazione generale degli ipertesi, raggiunge il 75,3% fra i pazienti ipertesi con pregresso evento cardiovascolare, il 76,6% fra i pazienti con malattia cerebrovascolare, il

74,8% fra i pazienti con diabete e il 69,7% fra i pazienti con malattia renale cronica.

La presente analisi assume che il numero di pazienti in trattamento con almeno un farmaco agente sul RAS e quello dei soggetti in trattamento con almeno due farmaci antipertensivi (come richiesto dall'AIFA per la rimborsabilità) siano pressoché sovrapponibili, sulla base delle seguenti considerazioni:

- i farmaci agenti sul RAS sono specificamente indicati in RCP o raccomandati dalle Linee Guida come prima scelta per il trattamento dell'ipertensione associata alle principali comorbilità che condizionano la prescrizione di aliskiren. Pertanto è stato ipotizzato che per queste tipologie di pazienti la grande maggioranza dei regimi farmaceutici combinati comprenda un farmaco agente sul RAS;
- uno studio multicentrico italiano condotto su 1.201 soggetti ipertesi con insufficienza renale cronica ha rilevato che il 70% dei pazienti con ipertensione non controllata (88% del totale) riceve una politerapia antipertensiva comprendente un farmaco agente sul RAS [18].

La scelta di utilizzare il numero di pazienti in terapia con ACE-I o ARB come proxy del numero di pazienti riceventi almeno due trattamenti antipertensivi risulta da un lato conservativa, in quanto esclude dal bacino di pazienti considerati coloro che ricevono due trattamenti antipertensivi diversi da ACE-I o ARB e dall'altro sovrastima il numero di pazienti includendo anche i pazienti riceventi ACE-I o ARB in monoterapia. Tuttavia, le più recenti Linee Guida [19] raccomandano la terapia di associazione in caso di pazienti con ipertensione di grado 2 o 3 o con rischio cardiovascolare elevato, come quelli definiti dai criteri di rimborsabilità di aliskiren; pertanto, per la tipologia di pazienti considerata nell'analisi, la percentuale di soggetti riceventi un solo farmaco sarà presumibilmente limitata.

Secondo i criteri di rimborsabilità stabiliti dall'AIFA sono potenzialmente eleggibili al trattamento con aliskiren i pazienti che non

Tabella III
Stima del numero di pazienti ipertesi e con pregresso evento CV eleggibili al trattamento con aliskiren

	Donne		Uomini	
	(%)	(N°)	(%)	(N°)
Pazienti ipertesi		9.840.772		9.395.060
Di cui ipertesi con malattia CV [15]	1,00	98.408	1,00	93.951
Di cui trattati [13]	66,00	64.949	50,00	46.975
Di cui riceventi ACE-I o ARB (elaborato da [6])	75,34	48.930	75,34	35.389
Di cui non controllati adeguatamente (elaborato da [21,22])	71,91	35.184	80,85	28.611
Pazienti eleggibili al trattamento con aliskiren		63.795 (0,33% dei pazienti ipertesi)		

	Donne		Uomini	
	(%)	(N°)	(%)	(N°)
Pazienti ipertesi		9.840.772		9.395.060
Di cui con ipertrofia ventricolare sinistra* (elaborato da [16])	19,43	1.912.487	19,43	1.825.866
Di cui trattati [13]	66,00	1.262.242	50,00	912.933
Di cui riceventi ACE-I o ARB (elaborato da [6])	57,24	722.504	57,24	522.561
Di cui non controllati adeguatamente (elaborato da [21,22])	71,91	519.526	80,85	422.475
Pazienti eleggibili al trattamento con aliskiren	942.001 (4,9% dei pazienti ipertesi)			

Tabella IV

Stima del numero di pazienti ipertesi e con ipertrofia ventricolare eleggibili al trattamento con aliskiren

* Dato ottenuto dalla media dei valori di prevalenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi non trattati, trattati e non controllati e trattati e controllati, ponderato per la loro numerosità

	Donne		Uomini	
	(%)	(N°)	(%)	(N°)
Pazienti ipertesi		9.840.772		9.395.060
Di cui con diabete mellito [17]	5,10	501.879	5,10	479.148
Di cui trattati [13]	66,00	331.240	50,00	239.574
Di cui riceventi ACE-I o ARB (elaborato da [6])	74,79	247.731	74,79	179.175
Di cui non controllati adeguatamente (elaborato da [21,22])	91,48	226.612	94,19	168.761
Pazienti eleggibili al trattamento con aliskiren	395.373 (2,1% dei pazienti ipertesi)			

Tabella V

Stima del numero di pazienti ipertesi e con diabete mellito eleggibili al trattamento con aliskiren

	Donne		Uomini	
	(%)	(N°)	(%)	(N°)
Pazienti ipertesi		9.840.772		9.395.060
Di cui con insufficienza renale o albuminuria [15]	1,50	147.612	1,50	140.926
Di cui trattati [13]	66,00	97.424	50,00	70.463
Di cui riceventi ACE-I o ARB (elaborato da [6])	69,70	67.909	69,70	49.116
Di cui non controllati adeguatamente (elaborato da [21,22])	89,02	60.453	92,51	45.440
Pazienti eleggibili al trattamento con aliskiren	105.893 (0,6% dei pazienti ipertesi)			

Tabella VI

Stima del numero di pazienti ipertesi e con insufficienza renale o albuminuria eleggibili al trattamento con aliskiren

	Donne		Uomini	
	(%)	(N°)	(%)	(N°)
Pazienti ipertesi		9.840.772		9.395.060
Di cui con malattia cerebrovascolare [15]	2,00	196.815	2,00	187.901
Di cui trattati [13]	66,00	129.898	50,00	93.951
Di cui riceventi ACE-I o ARB (elaborato da [6])	76,59	99.493	76,59	71.960
Di cui non controllati adeguatamente (elaborato da [21,22])	71,91	71.542	80,85	58.177
Pazienti eleggibili al trattamento con aliskiren	129.719 (0,7% dei pazienti ipertesi)			

Tabella VII

Stima del numero di pazienti ipertesi e con malattia cerebrovascolare eleggibili al trattamento con aliskiren

raggiungono un adeguato controllo pressorio (PAS/PAD > 130/80 mmHg).

Inoltre, rispetto ai criteri AIFA, ma in accordo con gli obiettivi terapeutici suggeriti da varie Linee Guida [19,20], nella presente analisi sono stati considerati non controllati i

casi di pressione arteriosa superiore a 140/90 mmHg per tutti i pazienti e > 130/85 mmHg per i pazienti con diabete o nefropatia. Uno studio osservazionale spagnolo ha registrato la percentuale di pazienti ipertesi ad alto rischio con buon controllo pressorio, differenziando

Strategia corrente (+ terapia standard)		Scenario innovativo "sostituzione" (+ terapia standard)		Scenario innovativo "aggiunta" (+ terapia standard)	
Trattamento	Pazienti assegnati	Trattamento	Pazienti assegnati	Trattamento	Pazienti assegnati
ACE-I	44,8%	Aliskiren	0,2% anno 1 0,6% anno 2	ACE-I + aliskiren	0,2% anno 1 0,6% anno 2
AF: ACE-I + diuretico	16,2%	Aliskiren + diuretico	0,2% anno 1 0,6% anno 2	ACE-I + diuretico (AF) + aliskiren	0,2% anno 1 0,6% anno 2
ARB	22,4%	Aliskiren	0,2% anno 1 0,6% anno 2	ARB + aliskiren	0,2% anno 1 0,6% anno 2
AF: ARB + diuretico	16,6%	Aliskiren + diuretico	0,2% anno 1 0,6% anno 2	ARB + diuretico (AF) + aliskiren	0,2% anno 1 0,6% anno 2

Tabella VIII

Pattern di trattamento corrente e innovativo e pazienti assegnati

AF = associazione fissa

la popolazione a seconda della presenza di comorbidità specifiche [21]. I dati emersi da tale studio sono stati aggiustati per la differenza di controllo dell'ipertensione in Spagna, rispetto al nostro Paese [22]. Ne deriva una percentuale di pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, pregresso evento cardiaco o malattia cerebrovascolare non adeguatamente controllati pari a 71,9% per le donne e 80,8% per gli uomini; per i pazienti con diabete e con nefropatia tale percentuale risulta maggiore (diabete: 91,5% per le donne e 94,2% per gli uomini; nefropatia: 89,0% per le donne e 92,5% per gli uomini). L'applicazione dei tassi di "non controllo" al numero di pazienti trattati con ACE-I o con ARB ha permesso di definire il numero di pazienti eleggibili a ricevere aliskiren in accordo ai criteri di rimborsabilità. Nelle Tabelle III-VII sono riportati i dati epidemiologici per ogni sottogruppo considerato.

Alternative terapeutiche

L'impatto sul budget del Sistema Sanitario Nazionale italiano è stato stimato per ognuno dei sottogruppi individuati, ipotizzando due scenari alternativi di trattamento: nel primo (scenario "sostituzione") si è immaginato di sostituire la terapia a base di ACE-inibitore o ARB con aliskiren in una quota della popolazione proporzionale alla penetrazione sul mercato prevista per il farmaco; nel secondo (scenario "aggiunta") è stata ipotizzata invece l'aggiunta *on top* del farmaco. Un'assunzione di base, comune ai due scenari, è che la terapia ricevuta correntemente in associazione ad ACE-inibitori o ad ARB (es. calcio antagonisti, beta-bloccanti, ecc.) non venga modificata dall'introduzione di aliskiren. Per quanto riguarda il trattamento con diuretici, ACE-I e ARB sono spesso somministrati in associazione fissa (AF) con idroclorotiazide (o indapamide nel caso di trattamento con perindopril); considerata la mancanza di una co-formulazione di aliskiren e diuretico per tali pazienti è stata prevista l'assunzione dei due farmaci in

associazione estemporanea. Fra i pazienti trattati attualmente con ACE-I o con ARB, la quota ricevente l'associazione fissa con diuretico è stata stimata sulla base dei consumi complessivi di ACE-I e ARB registrati dall'OsMed per il 2007 [6] (Tabella VIII). Per ognuna delle quattro categorie così individuate (ACE-I, AF: ACE-I + diuretico, ARB, AF: ARB + diuretico) è stata assunta una penetrazione sul mercato di aliskiren dello 0,2% per il primo anno e dello 0,6% per il secondo anno, omogenea per i differenti sottogruppi di pazienti candidabili alla terapia e per i due scenari alternativi. È stato scelto di considerare un tasso di diffusione così basso al fine di tenere conto del fatto che il farmaco è inserito in classe A con Piano Terapeutico, cioè con prescrizione a carico del SSN limitata alle strutture specialistiche autorizzate, nell'ambito del programma di monitoraggio.

Stima del costo delle alternative

I costi sono calcolati nella prospettiva del SSN, per cui si tiene conto esclusivamente dei costi sanitari diretti. Inoltre, trattandosi di una valutazione di impatto budgetario, vengono considerati unicamente i costi differenziali tra l'alternativa corrente e quella futura. In particolare, ai fini dell'analisi sono stati computati, nei sottogruppi per i quali erano disponibili i dati di letteratura, i costi di acquisizione dei farmaci e i costi risparmiati per eventi evitati.

Costo di acquisizione dei farmaci

La stima del costo medio di acquisizione per ognuna delle classi terapeutiche considerate nell'analisi (ACE-I, AF: ACE-I + diuretico, ARB, AF: ARB + diuretico) è stata svolta in più step. Inizialmente è stato calcolato il costo medio giornaliero per ogni farmaco appartenente a una determinata classe. Il calcolo è stato svolto mediante valorizzazione della dose giornaliera abituale di mantenimento riportata in RCP. Per i farmaci in cui in RCP sono indicati più dosaggi utilizzati abitualmente come mantenimento, il costo farmaceutico è stato calcolato in base

Trattamento	Dose di mantenimento (mg)	QdM (%)	Costo/die (€)
Ramipril	5	56	0,236
Enalapril	20	25	0,286
Lisinopril	20	10	0,523
Perindopril	5	9	0,726
Costo medio ponderato per le QdM			0,325

Tabella IX
Costo medio ponderato di una giornata di terapia con ACE-inibitori

Trattamento	Dose di mantenimento (mg)	QdM (%)	Costo/die (€)
Ramipril/HCTZ	5/25	38	0,335
Enalapril/HCTZ	20/12,5	33	0,450
Lisinopril/HCTZ	20/12,5	15	0,679
Perindopril/indapamide	2/0,625	14	0,837
Costo medio ponderato per QdM			0,495

Tabella X
Costo medio ponderato di una giornata di terapia con ACE-inibitori e diuretico in associazione fissa

HCTZ = idroclorotiazide

Trattamento	Dose di mantenimento (mg)	QdM (%)	Costo/die (€)
Valsartan	160	23	0,987
Irbesartan	150/300	21	0,916
Candesartan	16	19	0,935
Telmisartan	80	16	1,026
Losartan	50/100	11	1,085
Olmesartan	20	10	0,949
Costo medio ponderato per le QdM			0,975

Tabella XI
Costo medio ponderato di una giornata di terapia con ARB

Trattamento	Dose di mantenimento (mg)	QdM (%)	Costo/die (€)
Valsartan/HCTZ	160/12,5	40	0,872
Irbesartan/HCTZ	300/12,5	24	1,097
Losartan/HCTZ	50/12,5	23	0,947
Candesartan/HCTZ	16/12,5	13	0,900
Costo medio ponderato per QdM			0,948

Tabella XII
Costo medio ponderato di una giornata di terapia con ARB e diuretico in associazione fissa

HCTZ = idroclorotiazide

Trattamento	Dose di mantenimento (mg)	QdM (%)	Costo/die (€)
Aliskiren	150	50	1,346
	300	50	1,614
Costo medio ponderato per QdM			1,480
Aliskiren + HCTZ	150/25		1,431
	300/25		1,700
Costo medio ponderato per QdM			1,566

Tabella XIII
Costo medio ponderato di una giornata di terapia con aliskiren

Trattamento	Costo annuo ponderato per la compliance (€)
ACE-I	100,35
ACE-I/diuretico	153,03
ARB	301,41
ARB/diuretico	292,92
Aliskiren	457,33
Aliskiren + diuretico in AE	483,75

Tabella XIV

Costo medio ponderato per la compliance di un anno di terapia con le diverse strategie confrontate

AE = associazione estemporanea

alla media fra i relativi costi giornalieri. Le confezioni impiegate per il calcolo del costo/die corrispondono a quelle più coerenti con la posologia richiesta e con minore costo al milligrammo. Il loro prezzo corrisponde a quello al pubblico aggiornato a giugno 2008 [23], eccetto per i farmaci a brevetto scaduto valorizzati in base al prezzo di riferimento aggiornato a settembre 2008 [24]. Successivamente, i costi giornalieri di ogni molecola sono stati ponderati per le relative quote di mercato (QdM) fornite dal Rapporto OsMed, al fine di ottenere il costo medio di una giornata di terapia per ciascuna classe terapeutica. Nel calcolo del costo medio il contributo dei farmaci meno prescritti è stato trascurato [6] (Tabelle IX-XII). Il costo giornaliero di aliskiren è stato calcolato considerando che la dose raccomandata è pari a 150 mg una volta al giorno (OD), con aumento a 300 mg OD nei pazienti in cui la pressione non viene adeguatamente controllata. È stato assunto che le due confezioni in commercio (28 cpr da 150 mg e 28 cpr da 300 mg) si ripartiranno equamente le quote prescrittive (Tabella XIII). Data l'assunzione di base, per cui la terapia standard somministrata in aggiunta ad ACE-inibitori o ARB non varia con l'introduzione di aliskiren, i costi delle altre classi terapeutiche antipertensive comunemente prescritte non sono differenziali fra le strategie confrontate e, di conseguenza, sono stati trascurati. La somministrazione corrente di un farmaco in co-formulazione con diuretico, nello scenario "sostituzione", sarà sostituita con aliskiren + diuretico in associazione estempo-

ranea (AE); in questo caso quindi il costo del diuretico sarà sommato a quello di aliskiren (Tabella XIII).

Il costo farmaceutico annuo per ogni paziente è stato calcolato moltiplicando il costo giornaliero per il numero medio di giorni per anno di terapia, sulla base della *compliance* media (84,7%). Tale valore è emerso dal confronto tra il numero complessivo di DDD consumate nel 2007 per i farmaci antipertensivi (dati OsMed) e il numero di pazienti ipertesi residenti in Italia, tenendo conto del numero di farmaci assunti in media da tali pazienti per la cura dell'ipertensione [6] (Tabella XIV).

Costi risparmiati per eventi evitati

I farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina hanno dimostrato di fornire una protezione dal danno d'organo (cuore e reni) aggiuntiva e indipendente da quella offerta dalla semplice riduzione pressoria. La durata e il disegno degli studi clinici su aliskiren finora completati non ha permesso di misurare tale riduzione in termini di *hard endpoints*, ossia di eventi clinici misurabili in termini di riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare. Tuttavia, negli studi registrativi aliskiren ha dimostrato di essere associato a riduzioni significative di endpoint surrogati ampiamente studiati e validati, quali per esempio la funzionalità renale, indicata dai livelli di proteinuria o di filtrazione glomerulare. Da tali variazioni è possibile stimare un effetto di riduzione sugli *hard endpoints* e, conseguentemente, la riduzione in termini di costo di gestione clinica degli eventi a essi collegati. Tale stima è stata svolta e considerata nel calcolo dell'impatto sul budget solo per gli scenari e i sottogruppi di pazienti per i quali coesistevano le seguenti condizioni: le caratteristiche dei pazienti corrispondevano a quelle dei pazienti arruolati nei trial registrativi e gli outcome clinici, misurati in seguito al trattamento con aliskiren, risultavano significativamente diversi rispetto ai diretti comparatori. Queste condizioni si sono verificate solo per il sottogruppo di pazienti ipertesi con diabete, nello scenario "aggiunta".

Nel trial AVOID [25] aliskiren ha infatti dimostrato un effetto di protezione d'organo a livello renale in pazienti ipertesi con diabete e nefropatia (rapporto albumina/creatinina urinaria > 300 mg/g o > 200 mg/g in caso di pazienti

Filtrato glomerulare (ml/min per 1,73 m ²)	Tassi annuali (%)		
	Mortalità per qualsiasi causa	Endpoint cardiovascolari	Endpoint renali
< 30	5,63	7,82	20,98
30-59	1,69	3,17	5,08
60-90	0,80	1,66	0,92
> 90	0,37	0,80	0,52

Tabella XV

Tassi annuali per livello di filtrato glomerulare

Filtrato glomerulare (ml/min per 1,73 m ²)	Pazienti gruppo aliskiren (%)		Pazienti gruppo placebo (%)	
	Iniziale	Finale	Iniziale	Finale
< 30	4,9	6,2	4,9	7,1
30-59	31,1	33,4	33,1	36,9
60-90	43,5	42,4	44,7	42,2
> 90	20,5	17,9	17,4	13,8

Tabella XVI
Distribuzione dei pazienti per filtrato glomerulare e trattamento

trattati con farmaci agenti sul RAS), misurato attraverso la proteinuria (espressa sia come escrezione di albumina urinaria sia come rapporto tra escrezione urinaria di albumina e creatinina) o il declino del filtrato glomerulare. Per stimare in maniera indicativa l'impatto sugli *hard endpoints* in questa categoria di pazienti, abbiamo fatto riferimento a un lavoro epidemiologico che correla il livello di filtrato glomerulare con l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici (Tabella XV) [26]. Tale stima non tiene però in conto l'effetto di aliskiren sulla proteinuria, risultato significativamente maggiore di quello del placebo, per cui non è stata reperibile la correlazione con *hard endpoints* in pazienti diabetici. Dai dati sul livello di filtrato glomerulare al *baseline* e sul suo declino registrati nel trial AVOID per i gruppi di pazienti in terapia con aliskiren o placebo (in aggiunta a losartan), abbiamo ricostruito la stratificazione dei pazienti all'inizio e al termine del trial all'interno dei vari livelli di funzionalità renale residua. Tali dati sono indicati in Tabella XVI. Mediante la moltiplicazione della percentuale di pazienti in ciascuna categoria per i tassi annuali relativi, si ottengono le incidenze complessive nei due gruppi e la riduzione percentuale attribuibile ad aliskiren, presentate in Tabella XVII. Oltre alla mortalità e all'incidenza di eventi cardiovascolari presentiamo il tasso annuale di progressione allo stadio finale di insufficienza renale (filtrato glomerulare < 15 ml/min per 1,73 m²) nei due

	Tasso annuo (%)		Differenza relativa (%)
	Aliskiren	Placebo	
Mortalità	1,32	1,41	- 6,48
Eventi cardiovascolari	2,39	2,54	- 5,62
Eventi renali	3,49	3,82	- 8,85
ESRD in un anno	1,01	1,52	- 33,78

Tabella XVII
Tassi annuali di mortalità e di eventi cardiovascolari e renali nei due gruppi in studio

ESRD = End Stage Renal Disease

Evento	Fonte della tariffa	Tariffa media ponderata (€)
Eventi cardiovascolari	DRG 14, 106, 107, 112, 121, 122, 123, 127, 140	4.282,17
ESRD	DRG 302, 317; codice prestazione ambulatoriale 39.95.1	23.366,23

Tabella XVIII
Costo per eventi considerati nell'analisi

ESRD = End Stage Renal Disease

gruppi, in base ai tassi di declino osservati in AVOID.

Il costo risparmiato per ogni evento evitato può essere stimato, conservativamente, sulla base della tariffa DRG che il Sistema Sanitario

Trattamento	Strategia corrente		Strategia innovativa Anno 1		Strategia innovativa Anno 2	
	Pazienti (N°)	Costo (€)	Pazienti (N°)	Costo (€)	Pazienti (N°)	Costo (€)
ACE-I	28.590	2.868.972	28.533	2.863.252	28.418	2.851.712
ACE-I/diuretico	10.307	1.577.261	10.286	1.574.048	10.245	1.567.774
ARB	14.277	4.303.223	14.248	4.294.482	14.191	4.277.302
ARB/diuretico	10.621	3.111.127	10.600	3.104.975	10.557	3.092.379
Aliskiren	-	-	86	39.331	258	117.992
Aliskiren + diuretico	-	-	42	20.318	126	60.953
Totale	63.795	11.860.583	63.795	11.896.406	63.795	11.968.112
Budget impact (€)			35.823 (+ 0,3%)		107.529 (+ 0,9%)	

Tabella XIX
Scenario "sostituzione": budget impact per i pazienti ipertesi con pregresso evento CV

Trattamento	Strategia corrente		Strategia innovativa Anno 1		Strategia innovativa Anno 2	
	Pazienti (N°)	Costo (€)	Pazienti (N°)	Costo (€)	Pazienti (N°)	Costo (€)
ACE-I	28.590	2.868.972	28.533	2.863.252	28.418	2.851.712
ACE-I/diuretico	10.307	1.577.261	10.286	1.574.048	10.245	1.567.774
ARB	14.277	4.303.223	14.248	4.294.482	14.191	4.277.302
ARB/diuretico	10.621	3.111.127	10.600	3.104.975	10.557	3.092.379
ACE-I + aliskiren	-	-	57	31.788	172	95.921
ACE-I/diuretico + aliskiren	-	-	21	12.818	62	37.842
ARB + aliskiren	-	-	29	22.004	86	65.252
ARB/diuretico + aliskiren	-	-	21	15.755	64	48.016
Totale	63.795	11.860.583	63.795	11.919.122	63.795	12.036.199
Budget impact (€)			58.539 (+ 0,5%)		175.616 (+ 1,5%)	

Tabella XX

Scenario "aggiunta": budget impact per i pazienti ipertesi con pregresso evento CV

Trattamento	Strategia corrente		Strategia innovativa Anno 1		Strategia innovativa Anno 2	
	Pazienti (N°)	Costo (€)	Pazienti (N°)	Costo (€)	Pazienti (N°)	Costo (€)
ACE-I	177.184	17.780.218	176.830	17.744.658	176.121	17.673.537
ACE-I/diuretico	63.881	9.775.632	63.753	9.756.081	63.498	9.716.978
ARB	88.484	26.669.970	88.307	26.616.630	87.953	26.509.950
ARB/diuretico	65.824	19.281.192	65.692	19.242.629	65.429	19.165.504
ACE-I + aliskiren	-	-	354	197.625	1.063	592.875
ACE-I/diuretico + aliskiren	-	-	128	77.981	383	233.944
ARB + aliskiren	-	-	177	134.273	531	402.820
ARB/diuretico + aliskiren	-	-	132	98.769	395	296.307
Totale costi farmaceutici	395.373	73.507.012	395.373	73.868.647	395.373	74.591.916
Differenza costi farmaceutici	-	-	-	+ 361.635		+ 1.084.904
Totale costi eventi*	-	39.849.440	-	39.827.788	-	39.784.484
Differenza costi eventi*	-	-	-	- 21.652	-	- 64.956
Costi complessivi (€)	113.356.452		113.696.435		114.376.400	
Budget impact (€)			339.983 (+ 0,3%)		1.019.948 (+ 0,9%)	

Tabella XXI

Scenario "aggiunta": budget impact per i pazienti ipertesi con diabete mellito

* Costi per eventi cardio- e cerebrovascolari

rimborso per il ricovero necessario per la gestione di tale evento [27]. Nel caso in cui lo stesso evento possa indurre l'accensione di diversi DRG (per esempio a seconda della procedura chirurgica adottata), la stima è stata effettuata ponderando le diverse tariffe DRG per la frequenza relativa di accensione, ricavata dalla banca dati SDO del Ministero della Salute [28] (Tabella XVIII). Gli eventi cardiovascolari, in accordo con i criteri definiti dallo studio epide-

miologico [26], sono stati valorizzati utilizzando la media ponderata delle tariffe relative a infarto del miocardio, angina pectoris, ictus, scompenso cardiaco e principali procedure di rivascolarizzazione. La progressione allo stadio finale di insufficienza renale (ESRD) è stata invece valorizzata mediante la tariffa media ponderata relativa al DRG per il trapianto renale e alla prestazione ambulatoriale di dialisi (ipotizzando una frequenza di 3 volte a settimana e inizio

Condizione patologica	Strategia corrente		Strategia innovativa Anno 1		Strategia innovativa Anno 2	
	ACE-I o ARB (N° pz)	Costo totale (€)	Aliskiren (N° pz)	Budget impact (€)	Aliskiren (N° pz)	Budget impact (€)
Ipertensione + ipertrofia ventricolare	942.001	175.134.913	1.884	527.676 (+ 0,3%)	5.652	1.583.028 (+ 0,9%)
Ipertensione + diabete mellito	395.373	73.507.012	791	221.474 (+ 0,3%)	2.372	664.423 (+ 0,9%)
Ipertensione + nefropatia	105.893	19.687.419	212	59.242 (+ 0,3%)	635	177.957 (+ 0,9%)
Ipertensione + malattia cerebrovascolare	129.719	24.117.071	259	72.539 (+ 0,3%)	778	217.992 (+ 0,9%)

Tabella XXII

Scenario "sostituzione": budget impact per altre condizioni patologiche

Condizione patologica	Strategia corrente		Strategia innovativa Anno 1		Strategia innovativa Anno 2	
	ACE-I o ARB (N° pz)	Costo totale (€)	Aliskiren (N° pz)	Budget impact (€)	Aliskiren (N° pz)	Budget impact (€)
Ipertensione + ipertrofia ventricolare	942.001	175.134.913	1.884	861.617 (+ 0,5%)	5.652	2.584.850 (+ 1,5%)
Ipertensione + nefropatia	105.893	19.687.419	212	96.727 (+ 0,5%)	635	290.520 (+ 1,5%)
Ipertensione + malattia cerebrovascolare	129.719	24.117.071	259	118.438 (+ 0,5%)	778	355.934 (+ 1,5%)

Tabella XXIII

Scenario "aggiunta": budget impact per altre condizioni patologiche

a metà anno di trattamento) [27-29]. Gli eventi renali, diversi da ESRD, avendo una definizione da trial difficilmente associabile a un consumo di risorse (es. dimezzamento del filtrato glomerulare), sono stati trascurati in termini di risparmi finanziari, così come il numero di decessi. Lo studio DAI [30], un ampio studio di coorte condotto su pazienti con diabete mellito seguiti da 200 centri antidiabete italiani, ha rilevato che il 19,3% delle donne e il 25,0% degli uomini con diabete presentano albuminuria (UAE > 30 mg/l). L'applicazione di questo dato al sottogruppo di pazienti ipertesi con diabete eleggibili al trattamento con aliskiren (Tabella V) individua un numero di pazienti con diabete e nefropatia pari a 85.926. La penetrazione sul mercato dello 0,2% e dello 0,6% individua una quota di pazienti pari a 172 e 516 soggetti, rispettivamente per il primo e per il secondo anno, sui quali potrà essere calcolata la riduzione di incidenza di eventi. Attraverso questo procedimento è stata stimata una riduzione della comparsa di eventi cardiovascolari e di insufficienza renale allo stadio finale pari a 1,13 eventi per il primo anno e a 3,38 per il secondo. Il conseguente risparmio, stimato esclusivamente tramite le tariffe DRG di ricovero ospedaliero, è pari rispettivamente a circa € 21.000 e € 65.000. L'impatto sul budget dei costi risparmiati per eventi è stato calcolato solo per lo scenario "aggiunta" per rispecchiare il disegno del trial AVOID.

RISULTATI

L'impatto sul budget del SSN per ogni sottogruppo individuato dalle cinque condizioni prescrittive è stato calcolato confrontando il

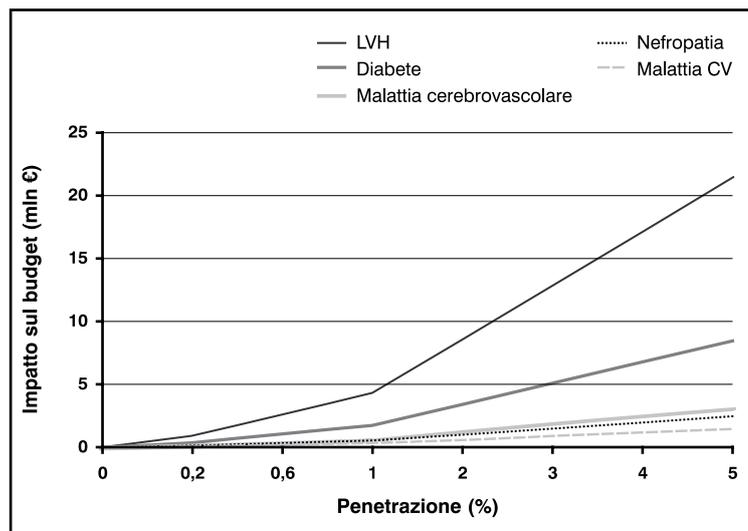


Figura 2

Scenario "aggiunta": budget impact in funzione della penetrazione sul mercato

costo della terapia corrente con il costo futuro, derivante dalla sostituzione o dall'aggiunta, a seconda dello scenario, di aliskiren alla terapia a base di ACE-I o ARB nello 0,2% e nello 0,6% dei pazienti eleggibili. Le Tabelle XIX e XX riportano il calcolo dettagliato per i due scenari (sostituzione e aggiunta) per i pazienti con pregressa malattia cardiovascolare. In Tabella XXI è illustrato il calcolo del budget impact relativo ai pazienti ipertesi con diabete nello scenario "aggiunta", unico sottogruppo per il quale è stato possibile considerare nell'analisi i costi per eventi evitati. Le Tabelle XXII e XXIII riportano, per ciascuno degli altri quadri clinici, il numero di pazienti ricevuti aliskiren e il budget impact per

i due anni di analisi, rispettivamente nello scenario "sostituzione" e nello scenario "aggiunta". Il meccanismo di calcolo è lo stesso adottato per i pazienti con pregresso evento CV. Per le ragioni esposte in precedenza, è prevedibile un basso grado di diffusione sul mercato di aliskiren per i primi anni successivi alla sua commercializzazione; tuttavia, vista la rilevanza critica di questo parametro ai fini del risultato finale, è interessante analizzare la variazione del *budget impact* per ogni sottogruppo in funzione della quota di penetrazione assunta (Figura 2).

CONCLUSIONI

I farmaci per il trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco costituiscono circa il 75% del consumo totale di farmaci cardiovascolari e sono associati a una spesa farmaceutica pubblica che supera i 3 miliardi di euro all'anno [6]. Ciò nonostante, si può notare che solo un quarto del costo di malattia dell'ipertensione è imputabile alla spesa farmaceutica, mentre la porzione preponderante è costituita dalle spese di gestione degli eventi acuti, di cui l'ipertensione costituisce uno dei principali fattori di rischio. La correlazione fra riduzioni pressorie e minor incidenza di eventi acuti è largamente riconosciuta e comprovata da robuste evidenze scientifiche; tuttavia quasi il 50% dei pazienti ipertesi non riceve alcun trattamento e, fra i pazienti trattati, una percentuale elevatissima non raggiunge un adeguato controllo. In questo panorama l'introduzione di nuove strategie antipertensive sicure ed efficaci potrebbe comportare nel lungo periodo, oltre all'evidente vantaggio clinico, un vantaggio economico collegato alla riduzione o al rallentamento della comparsa di complicanze. Aliskiren è il primo di una nuova classe di farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina, gli inibitori diretti della renina. Nei trial registrativi il farmaco ha dimostrato un'efficacia superiore in termini di riduzione pressoria, rispetto a ramipril e a idroclorotiazide, e almeno pari ai principali sartani; il suo profilo di tollerabilità è risultato simile a quello del placebo. Grazie alla sua innovazione farmacologica, con potenziale innovatività terapeutica, il farmaco è stato autorizzato all'immissione in commercio con inserimento nel fondo dei farmaci innovativi. Per due anni, tuttavia, la sua prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale sarà limitata alle strutture specialistiche, esclusivamente nell'ambito di uno studio di monitoraggio intensivo. Inoltre, il rimborso è previsto solo in caso di ipertensione non controllata dalla precedente terapia, comprendente almeno due trattamenti antipertensivi con presenza di una delle seguenti comorbidità: malattie cardiache pregresse, ipertrofia ventricolare sinistra, presenza di diabete mellito, nefropatia e malattie cerebrovascolari pregresse. L'analisi dell'impatto del suo utilizzo sul budget del SSN è stata svolta a partire

da queste indicazioni AIFA e articolata in tre step fondamentali: lo studio della situazione corrente, in particolare dei dati epidemiologici e di farmacoutilizzazione, la previsione della diffusione del nuovo farmaco e l'analisi dei costi differenziali a essa associati. L'impatto finanziario è stato calcolato per ognuna delle comorbidità indicate, immaginando due scenari alternativi legati, uno, alla sostituzione con aliskiren dei farmaci agenti sul RAS attualmente in uso e, l'altro, all'aggiunta *on top* del farmaco. Le restrizioni illustrate circa l'utilizzo in regime di rimborsabilità di aliskiren hanno reso ragionevole la previsione di una bassa penetrazione sul mercato, che per la presente analisi è stata assunta pari allo 0,2% e allo 0,6%, rispettivamente per il primo e per il secondo anno di commercializzazione. Dall'analisi dei dati epidemiologici è emerso che in Italia i pazienti con ipertensione sono circa 19.200.000. Di questi, circa l'1% è affetto da malattie cardiache pregresse, il 19,4% presenta ipertrofia ventricolare sinistra, il 5,1% è diabetico, l'1,5% presenta insufficienza renale o albuminuria e il 2% è affetto da malattia cerebrovascolare. Lo studio dei dati di farmacoutilizzazione ha evidenziato che, fra i pazienti ipertesi trattati, una percentuale variabile fra il 57% e il 76% assume attualmente ACE-inibitori o ARB, a seconda della presenza o meno di indicazioni specifiche per questi farmaci. Fra i pazienti trattati, studi osservazionali hanno rilevato che una percentuale variabile fra il 70% e il 95% non è adeguatamente controllata, e individua, a seconda del sottogruppo considerato, da 63.800 a 942.000 pazienti italiani eleggibili a ricevere aliskiren.

Un limite di quest'analisi è legato al fatto che non disponendo dei dati relativi alle dosi medie effettivamente consumate dal paziente, sono state valorizzate le dosi di mantenimento riportate in RCP. Tale approccio è inevitabilmente poco rappresentativo della pratica clinica reale, soprattutto in ambito di farmaci antipertensivi per i quali lo schema posologico è individualizzato in base al profilo del paziente e alla risposta pressoria. Rispetto all'impiego corrente di ACE-inibitori e di ARB, l'aggiunta di aliskiren *on top* induce un aumento dei costi farmaceutici totali variabile fra € 58 mila e € 2,5 milioni, a seconda della numerosità del sottogruppo di pazienti considerato e della stima della penetrazione (minore per il primo anno e superiore per il secondo). Tali aumenti equivalgono allo 0,5% e all'1,5% dei costi farmaceutici sostenuti per la strategia corrente, rispettivamente per il primo e per il secondo anno. A fronte di quest'aumento di costi, il farmaco ha dimostrato un effetto positivo, oltre che sul controllo pressorio, su alcuni altri endpoint come la proteinuria, il filtrato glomerulare o il peptide natriuretico cardiaco. Nei casi in cui i dati presenti in letteratura hanno reso possibile la correlazione fra tali effetti e la riduzione

dell'incidenza di eventi misurabili clinicamente, il costo di tali eventi è stato considerato nell'analisi di *budget impact*.

Ciò è stato possibile esclusivamente per i pazienti diabetici con nefropatia. Il risparmio derivante dalla riduzione del numero di eventi/anno è risultato pari a circa € 21.650 il primo anno e € 64.950 il secondo anno; tale risparmio è stato stimato conservativamente attraverso la media ponderata delle tariffe DRG rimborsate per la gestione degli eventi considerati, tralasciando altri costi associati, come per esempio le spese per la riabilitazione o quelle legate indirettamente alla patologia (perdita di produttività, ecc.). I costi evitati rappresentano il 28% delle spese sostenute per somministrare aliskiren ai pazienti con diabete e nefropatia. Nell'ipotesi alternativa, in cui aliskiren sostituisce la terapia corrente a base di ACE-inibitori o di ARB, l'aumento dei costi farmaceutici indotti dal farmaco innovativo è parzialmente bilanciato dai costi dei farmaci sostituiti. L'impatto sul budget per questo scenario varia fra € 36 mila e € 1,5 milioni, a seconda della numerosità del sottogruppo di pazienti considerato ed equivale allo 0,3% e allo 0,9%, del costo di terapia corrente, rispettivamente per il primo e per il secondo anno. Per questo scenario non è stato possibile calcolare il costo degli eventi incidenti nei due gruppi per la mancanza di trial *head-to-head* o svolti su endpoint surrogati adatti per la correlazione con la comparsa di eventi clinici.

Uno dei principali limiti di quest'analisi è quello di non fornire un risultato di *budget impact* complessivo, calcolato cioè in base alla stima del numero di pazienti italiani con almeno una delle condizioni prescrittive AIFA. Tale stima è risultata infatti complessa a causa della difficoltà di reperire in letteratura dati epidemio-

logici precisi circa il grado con cui i vari quadri clinici si sovrappongono. Benché evidente che la semplice somma dei *budget impact* relativi a ogni sottogruppo sovrastimi l'impatto complessivo reale, questo calcolo può fornire informazioni orientative circa il massimo ammontare di spesa a carico del SSN in uno scenario ipotetico in cui ogni paziente presenta una sola comorbidità. L'aumento complessivo di costo indotto dall'aggiunta *on top* di aliskiren (ai livelli ipotizzati di penetrazione sul mercato) risulta di quasi 1,5 milioni di euro e di poco più di 4,4 milioni di euro, per il primo e per il secondo anno di terapia, dovuti al trattamento di 3.274 e di 9.821 pazienti, rispettivamente. L'impatto cumulativo sul budget per lo scenario "sostituzione" risulta invece di circa € 917.000 per il primo anno e di € 2.751.000 per il secondo anno. Nonostante il costo dei farmaci per il controllo dell'ipertensione costituisca uno dei capitoli più onerosi della spesa farmaceutica pubblica, ci sono le basi scientifiche per ipotizzare che il raggiungimento e il mantenimento di un adeguato target pressorio rappresentino una misura fondamentale per la riduzione del rischio di sviluppo di complicanze cardiovascolari, associate a costi ben più elevati di quelli farmaceutici. L'incremento di spesa cumulativo appena calcolato risulta inferiore allo 0,2% dell'ammontare delle attuali spese farmaceutiche per il trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco (Tabella I); con tale limitato aumento di costo aliskiren può offrire a qualche migliaio di pazienti la possibilità di usufruire di un trattamento antipertensivo innovativo.

DISCLOSURE

La stesura del presente articolo è stata supportata da Novartis Farma.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-e171
2. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610-9
3. Hodgson TA, Cai L. Medical care expenditures for hypertension, its complications, and its comorbidities. *Med Care* 2001; 39: 599-615
4. Hansson L, Lloyd A, Anderson P, Kopp Z. Excess morbidity and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe. *Blood Press* 2002; 11: 35-45
5. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-30
6. OsMed. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale 2007. Disponibile on line all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_osmed_2007.pdf
7. UKPDS. Cost-effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317: 720-6

8. Elliot WJ. Cost-effectiveness of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1277-83
9. Burnier M, Zanchi A. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens* 2006; 24: 11-25
10. Rodby RA, Chiou CF, Borenstein J, Smitten A, Sengupta N, Palmer AJ et al. The cost-effectiveness of irbesartan in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetic nephropathy. *Clin Ther* 2003; 25: 2102-19
11. McInnes G, Burke TA, Carides G. Cost-effectiveness of losartan-based therapy in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a UK-based economic evaluation of the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 51-8
12. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M, Rodby RA, Cordonnier DJ. An economic evaluation of irbesartan in the treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and nephropathy: cost-effectiveness of Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in the Belgian and French settings. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2059-66
13. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC). Disponibile on line all'indirizzo <http://www.cuore.iss.it/fattori/distribuzione.asp> (ultima consultazione a giugno 2008)
14. Banca dati ISTAT. Disponibile on line all'indirizzo <http://demo.istat.it/pop2007/index.html> (ultima consultazione a giugno 2008)
15. Leotta G, Rabbia F, Canadè A, Testa E, Papotti G, Mulatero P et al. Characteristics of the patients referred to a Hypertension Unit between 1989 and 2003. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 119-21
16. Mancia G, Carugo S, Grassi G, Lanzarotti A, Schiavina R, Cesana G et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. *Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. Hypertension* 2002; 39: 744-9
17. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi Giannattasio C et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45: 1072-7
18. De Nicola L, Minutolo R, Gallo C, Zoccali C, Cianciaruso B, Conte M et al. Management of hypertension in chronic kidney disease: the Italian multicentric study. *J Nephrol* 2005; 18: 397-404
19. ESH-ESC. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87. Erratum in: *J Hypertens* 2007; 25: 1749
20. JNC 7 - The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf>
21. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43: 1338-44
22. Antikainen RL, Moltchanov VA, Chukwuma C Sr, Kuulasmaa KA, Marques-Vidal PM, Sans S et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 13-29
23. *Informatore Farmaceutico* – 68a edizione 2008. Ed. Elsevier Masson
24. Lista di trasparenza dei medicinali inseriti nell'elenco dei farmaci equivalenti (Legge 178/2002) con i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 13 giugno 2008
25. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46
26. So WY, Kong AP, Ma RC, Ozaki R, Szeto CC, Chan NN et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal endpoints, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 2046-52
27. DRG. Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. "Riconoscimento e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie". Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006
28. http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/sceltadrg.jsp (ultima consultazione a luglio 2008)
29. Nomenclatore Tariffario Nazionale D.M. 22 luglio 1996
30. DAI study group. The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population. *Ann Ist Super Sanita* 2001; 37: 289-96