

# Analisi di impatto del biosimilare di natalizumab sulla spesa farmaceutica per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente in Italia

Roberto Bergamaschi<sup>1</sup>, Marco Capobianco<sup>2</sup>, Roberto Ravasio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unità di Ricerca Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia - Italy

<sup>2</sup>SC Neurologia AO S. Croce e Carle, Cuneo - Italy

<sup>3</sup>HEOR and RWE Lead, CENCORA PharmaLex Italy S.p.A., Milano - Italy

## Budget impact analysis of natalizumab biosimilar on pharmaceutical expenditure for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy

**Background:** The availability of high-efficacy disease-modifying therapy (DMT), including natalizumab, improved treatment efficacy in adults with highly-active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Natalizumab patent protection has expired, and the natalizumab biosimilar (Tyruko<sup>®</sup>) has been recently reimbursed by AIFA. As the price of natalizumab biosimilar is expected to be lower as compared with natalizumab originator's price, a budget impact analysis was conducted to assess the economic impact associated to the introduction of natalizumab biosimilar for patients with highly-active RRMS.

**Methods:** A budget impact model was developed, considering the INHS perspective and a 5-years time horizon. The number of patients treated with natalizumab was estimated based on historical natalizumab consumption data, disease prevalence rates and natalizumab market share. The budget impact population was divided into prevalent and incident patients. The model assumes that some patients in treatment with natalizumab originator will switch to natalizumab biosimilar and that some naïve patients will directly start treatment with natalizumab biosimilar. The ex-factory price of natalizumab originator (intravenous and subcutaneous) and biosimilar (intravenous) and the corresponding administration costs were included. All assumptions were validated by expert opinion.

**Results:** Eligible population was estimated at 7,552, 7,779, 8,090, 8,494 and 8,834 in years 1, 2, 3, 4 and 5 respectively. The introduction of natalizumab biosimilar, considering a progressive increase in market share from 9.6% (year 1) to 40.5% (year 5), would provide an overall savings (5-years time horizon) over € 47 million to the INHS. The scenario analysis highlights that the lower treatment cost of biosimilar natalizumab compared to originator natalizumab would offset the higher cost associated with intravenous versus subcutaneous administration.

**Conclusion:** Considering the results of this budget impact analysis, it is realistic to expect that the presence of biosimilar natalizumab will contribute to the sustainability of public pharmaceutical expenditure.

**Keywords:** Analysis, Biosimilar, Budget impact cost, Italian NHS, Natalizumab, Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

## Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica del sistema nervoso centrale (SNC) caratterizzata da infiammazione e neurodegenerazione (1). È la più comune causa di disabilità neurologica nei giovani adulti (2). Secondo quanto riportato dall'“Atlas of MS” sarebbero circa 2,9 milioni le persone con SM in tutto il mondo (37 casi ogni 100.000 persone) (3).

La prevalenza risulta caratterizzata da una differente distribuzione per area geografica con l'Europa, per esempio, che riporta un tasso di 133 casi ogni 100.000 persone rispetto ai 5 casi ogni 100.000 persone per Pacifico Occidentale e Africa, probabilmente questi ultimi influenzati dalla mancanza di dati. In Italia, l'attuale numero complessivo di pazienti con SM è stimato pari a 133.000, con una prevalenza di 215 casi ogni 100.000 persone (3). In tutto il mondo, il numero di persone colpite da SM è in costante aumento, probabilmente in seguito a un miglioramento della diagnosi, al perfezionamento della raccolta dei dati epidemiologici, all'aumento della sopravvivenza (grazie a trattamenti più efficaci) e alla crescita della popolazione (3).

Il fenotipo della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), caratterizzato da ricadute seguite da periodi di recupero completo o parziale senza progressione della malattia,

**Received:** March 27, 2024

**Accepted:** May 13, 2024

**Published online:** June 17, 2024

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Roberto Ravasio

email: [roberto.ravasio@pharmalex.com](mailto:roberto.ravasio@pharmalex.com)



viene identificato in base alla progressione clinica e radiologica della malattia stessa (4). Manifestazioni come il rapido deterioramento della funzione neurologica, l'evidenza di un'attività infiammatoria incontrollata o l'accumulo di lesioni alla risonanza magnetica sono definite come SMRR altamente attiva (5,6). La SMRR è il fenotipo più diffuso della SM (circa l'85% dei pazienti) (7).

Lo scenario terapeutico per i pazienti affetti da SMRR è cambiato significativamente negli ultimi anni grazie alla disponibilità di nuove molecole ad alta efficacia caratterizzate da differenti meccanismi d'azione. Uno dei trattamenti ad alta efficacia disponibili è natalizumab, un farmaco biologico indicato come monoterapia *disease-modifying* nei pazienti adulti con SMRR a elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia *disease-modifying* (DMT) oppure nei pazienti adulti con SMRR severa a evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM effettuata di recente (8). A oggi, in Italia, sono rimborsati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) l'originatore di natalizumab (Tysabri®) nella formulazione somministrata per via endovenosa (EV) (8,9) e per via sottocutanea (SC) (8,10), e il biosimilare di natalizumab (Tyruko®) nella sola formulazione EV (11,12). Con il termine "biosimilare" si indica un farmaco simile al biologico di riferimento, detto "originatore", già autorizzato dall'Unione Europea, per il quale sia scaduta la copertura brevettuale (13). Dal momento che l'efficacia clinica, nonché qualità, sicurezza e immunogenicità di un farmaco biosimilare sono comparabili al corrispondente farmaco originatore (esercizio di comparabilità) (14), il principale effetto determinato dalla sua immissione in commercio (rimborsabilità) è rappresentato dal minor prezzo di acquisto per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), determinato sia dalla necessità di fronteggiare la concorrenza generatasi dalla scadenza brevettuale dell'originatore sia dalla possibilità per l'azienda produttrice del biosimilare di negoziare un prezzo non gravato, di fatto, dagli sforzi di ricerca e sviluppo affrontati durante la genesi del farmaco originatore (14). La stessa AIFA redige periodicamente un *report* sul monitoraggio dei consumi e della spesa dei biosimilari, presentando un'analisi della stima del risparmio indotto da questi farmaci (15). La disponibilità e l'adozione nella pratica clinica dei biosimilari contribuiscono dunque in modo significativo alla sostenibilità della spesa farmaceutica pubblica. Di conseguenza, anche i potenziali risparmi generati dal futuro uso del biosimilare

di natalizumab potrebbero liberare risorse economiche da reinvestire per ridurre l'impatto sulla spesa farmaceutica o, a parità di budget, aumentare l'accesso dei pazienti al trattamento.

Sulla base di tale scenario la presente analisi economica si è posta come obiettivo la stima della potenziale variazione della spesa di natalizumab a carico del SSN che potrebbe determinarsi nei cinque anni dopo la rimborsabilità del relativo biosimilare.

## Metodi

### Premessa

Con lo scopo di stimare l'impatto economico determinato dall'uso del biosimilare di natalizumab (di seguito "biosimilare") è stata condotta un'analisi di impatto sul budget (*budget impact analysis*, BIA), grazie alla quale si è assunto che tale farmaco, meno costoso di natalizumab originatore (di seguito "originatore"), possa in parte acquisire quote di mercato e sostituirsi a quest'ultimo.

La BIA è stata condotta grazie all'utilizzo di un modello di impatto sul budget (*budget impact model*, BIM) realizzato ad hoc in ambiente Microsoft® Excel®. Nello specifico, attraverso il BIM, è stato valutato l'impatto economico di due scenari alternativi di mercato, lungo un orizzonte temporale di cinque anni, dove lo scenario A ha riprodotto l'attuale mix di trattamenti (originatore EV e SC) in assenza del biosimilare, mentre lo scenario B ha presentato il cambiamento atteso dell'attuale mix di trattamenti in presenza del biosimilare.

### Popolazione

In accordo con il regime di rimborsabilità negoziato con AIFA sia per l'originatore sia per il biosimilare di natalizumab (9,10,12), la popolazione considerata nella BIA è costituita da pazienti con SMRR a elevata attività (pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia *disease-modifying* (DMT) e da pazienti con SMRR severa a evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM effettuata di recente) (8,11).

La stima del numero di pazienti oggetto della BIA è stata effettuata partendo dai dati storici di consumo di natalizumab (espressi in milligrammi [mg] di prodotto) riferiti agli anni 2021 e 2022 (Tab. 1) (16). L'andamento dei consumi di natalizumab nel successivo arco temporale 2023-2028 è stato

**TABELLA 1** - Numero potenziale di pazienti trattati con natalizumab

Parametri	Storico		Proiezione					
	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Natalizumab – mercato in mg	23.842.000	24.342.000	26.776.200	29.453.820	30.337.435	31.550.932	33.128.479	34.453.618
Natalizumab – variazione mercato			10,0%	10,0%	3,0%	4,0%	5,0%	4,0%
Natalizumab – dose/paziente/anno (mg)	3.900	3.900	3.900	3.900	3.900	3.900	3.900	3.900
<b>Natalizumab – numero/pazienti/anno</b>	<b>6.113</b>	<b>6.242</b>	<b>6.866</b>	<b>7.552</b>	<b>7.779</b>	<b>8.090</b>	<b>8.494</b>	<b>8.834</b>
<b>– di cui incidenti</b>		128	624	687	227	311	404	340

calcolato applicando a ciascun anno uno specifico tasso di variazione calcolato sulla base di stime di mercato (Tab. 1) (16). La successiva conversione tra mercato a consumo e numero potenziale di pazienti trattati con natalizumab è avvenuta assumendo, sulla base di quanto indicato in scheda tecnica (8), un consumo medio annuo di farmaco per paziente trattato di 3.900 mg, ottenuto moltiplicando la singola dose di 300 mg per un totale di 13 somministrazioni annue. Così facendo, sono stati stimati 6.113 “potenziali” pazienti trattati con natalizumab nel 2021, 6.242 nel 2022, 6.866 nel 2023, 7.552 nel 2024, 7.779 nel 2025, 8.090 nel 2026, 8.494 nel 2027 e 8.834 nel 2028 (Tab. 1).

Con l’obiettivo, inoltre, di stimare i costi di somministrazione, tale popolazione è stata suddivisa in prevalente (soggetti già in trattamento con natalizumab) e incidente (soggetti che iniziano il trattamento con natalizumab). Sempre in accordo con il regime di rimborsabilità negoziato, nella BIA la formulazione SC dell’originatore è stata limitata ai pazienti adulti già in trattamento con la formulazione EV per almeno 12 mesi e che hanno risposto positivamente a tale trattamento (10).

### Orizzonte temporale

L’orizzonte temporale considerato nella BIA copre un periodo di 5 anni a partire dal primo anno di commercializzazione del biosimilare di natalizumab (2024) in accordo con il regime di rimborsabilità negoziato (12).

### Distribuzione delle quote di mercato

La BIA, come indicato, prevede due scenari alternativi a confronto: lo scenario A senza la presenza del biosimilare e lo scenario B con la presenza del biosimilare. Sulla base dei dati di mercato (16) validati da due clinici esperti nel trattamento della SM che hanno partecipato alla conduzione della presente analisi e alla stesura di questo articolo, la Tabella 2 riporta la distribuzione delle quote di utilizzo di natalizumab nei cinque anni di osservazione, prima dell’introduzione del biosimilare e dopo. Nello scenario B si assume che i pazienti eleggibili al trattamento con il biosimilare EV siano 726 (9,6%) nell’anno 2024, 1.698 (21,8%) nell’anno 2025, 2.359

(29,2%) nell’anno 2026, 2.928 (34,5%) nell’anno 2027 e 3.576 nell’anno 2028 (Tab. 2). Sempre in virtù delle ipotesi effettuate dai due esperti, nel caso base si assume che il biosimilare EV possa erodere quote di mercato solo rispetto all’originatore EV, senza invece modificare l’andamento del mercato dell’originatore SC.

### Prospettiva di analisi

La BIA è stata condotta considerando la prospettiva del SSN, includendo i costi diretti sanitari determinati dall’utilizzo di natalizumab nel trattamento di pazienti con SMRR a elevata attività. In particolare, sono stati considerati i costi di acquisto dell’originatore nella formulazione EV e SC e del biosimilare nella formulazione EV e i relativi costi di somministrazione. Data l’assunta sovrapposibilità terapeutica tra originatore e biosimilare (esercizio di comparabilità) (14), nella BIA non sono stati considerati i costi di trattamento associati alla gestione di eventi evitati e/o di eventi avversi, in quanto assunti sovrapposibili.

### Costo di trattamento di natalizumab

Nel caso base della BIA per entrambe le formulazioni (EV/SC) dell’originatore e per la formulazione EV del biosimilare sono stati considerati i corrispettivi prezzi *ex-factory* al netto delle sole riduzioni temporanee di legge, assumendo per ciascuno di essi un’intensità della dose relativa del 100% (300 mg per singola somministrazione) e un numero medio annuo di 13 somministrazioni. La Tabella 3 riporta in dettaglio per ciascun farmaco lo schema e il costo medio annuo di trattamento. Nello specifico per natalizumab originatore EV è stato considerato un prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni temporanee di legge di € 1.624,50 per la confezione contenente un flaconcino da 300 mg (9), per natalizumab originatore SC è stato considerato un prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni temporanee di legge di € 1.624,50 per la confezione contenente due siringhe pre-riempite da 150 mg ciascuna (10) e, infine, per natalizumab biosimilare EV è stato considerato un prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni temporanee di legge di € 1.299,60 per la confezione contenente un flaconcino da 300 mg (12).

**TABELLA 2** - Distribuzione delle quote di mercato prima dell’introduzione del biosimilare di natalizumab e dopo

Parametri	SCENARIO A					SCENARIO B				
	2024	2025	2026	2027	2028	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Quote mercato (%)</b>										
Natalizumab EV originatore	89,0%	86,0%	83,0%	79,5%	76,0%	79,4%	64,2%	53,8%	45,0%	35,5%
Natalizumab SC originatore	11,0%	14,0%	17,0%	20,5%	24,0%	11,0%	14,0%	17,0%	20,5%	24,0%
Natalizumab EV biosimilare	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,6%	21,8%	29,2%	34,5%	40,5%
<b>Numero pazienti</b>										
Natalizumab EV originatore	6.721	6.690	6.715	6.753	6.714	5.995	4.992	4.356	3.825	3.137
Natalizumab SC originatore	831	1.089	1.375	1.741	2.120	831	1.089	1.375	1.741	2.120
Natalizumab EV biosimilare	0	0	0	0	0	726	1.698	2.359	2.928	3.576
<b>Totale</b>	<b>7.552</b>	<b>7.779</b>	<b>8.090</b>	<b>8.494</b>	<b>8.834</b>	<b>7.552</b>	<b>7.779</b>	<b>8.090</b>	<b>8.494</b>	<b>8.834</b>

**TABELLA 3** - Schema e costo medio annuo di trattamento di natalizumab originatore e biosimilare

Natalizumab	Somministrazione	Dosaggio	Intensità dose	Numero cicli/anno	Costo annuo di trattamento
Originatore	EV	300 mg ogni 4 settimane	100%	13,00	€ 21.118,50
Originatore	SC	300 mg ogni 4 settimane (due siringhe da 150 mg)	100%	13,00	€ 21.118,50
Biosimilare	EV	300 mg ogni 4 settimane	100%	13,00	€ 16.894,80

**Costo di somministrazione**

Le principali differenze di costo tra le formulazioni EV e SC di natalizumab (originatore/biosimilare) riguardano i tempi di somministrazione e quelli successivi di osservazione, come riportato nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) (8,11). Nel caso di natalizumab EV (originatore/biosimilare), dopo la diluizione, l'infusione deve essere somministrata in un arco di tempo di circa 1 ora e i pazienti devono essere tenuti in osservazione sia durante l'infusione sia per 1 ora dopo la fine dell'infusione per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità. Dopo le prime 12 dosi somministrate per via endovenosa, i pazienti devono continuare a essere tenuti sotto osservazione durante l'infusione. Se i pazienti non hanno mostrato alcuna reazione da infusione, il tempo di osservazione dopo la somministrazione della dose può essere ridotto o eliminato a seconda del parere medico (8,11). Nel caso di natalizumab SC (originatore), devono invece essere somministrate due siringhe pre-riempite (dose totale di 300 mg), una dopo l'altra senza ritardi significativi. La seconda iniezione deve essere somministrata non più tardi di 30 min dopo la prima. I pazienti naïve a natalizumab, per le prime 6 dosi, devono essere osservati durante l'iniezione e per 1 ora successiva, per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni, compresa l'ipersensibilità. Per i pazienti che ricevono attualmente natalizumab e che hanno già ricevuto almeno 6 dosi, indipendentemente dalla via di somministrazione, il tempo di osservazione di 1 ora dopo l'iniezione sottocutanea può essere ridotto o eliminato a seconda del giudizio clinico, se i pazienti non hanno avuto reazioni all'iniezione (8).

Dal momento che si ritiene che l'attuale tariffa rimborsata a livello nazionale (*iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore, non classificate altrove, codice 99.25, tariffa € 9,71*) non copra gli effettivi costi sostenuti dall'ospedale, la stima dei costi di somministrazione associati a natalizumab EV o SC è avvenuta applicando al contesto italiano i risultati di uno studio condotto da un gruppo multidisciplinare (GM) di otto esperti spagnoli di SM (tra cui neurologi, farmacisti e infermieri), che ha analizzato i tempi e le attività chiave del processo di somministrazione EV o SC di natalizumab (17). Affinché fosse corretto trasferire tali risultati al contesto italiano, sulla base della propria esperienza maturata nel trattamento della SM, è stato chiesto ai due clinici che hanno partecipato alla presente analisi di esprimere una propria valutazione su quanto raccolto dallo studio spagnolo, integrando o modificando quando necessario.

Secondo quanto indicato nello studio spagnolo, il processo di somministrazione ha ricompreso il tempo impiegato dagli operatori sanitari per la preparazione dei farmaci e del paziente, per la somministrazione del farmaco (SC o EV), per

**TABELLA 4** - Tempi fase di pre-somministrazione

Fase di pre-somministrazione	Natalizumab	Natalizumab
	EV	SC
<b>1. Verifica della prescrizione</b>	<b>5,5 min</b>	<b>5,5 min</b>
– neurologo	46,3%	46,3%
– farmacista	15,0%	15,0%
– infermiere	38,8%	38,8%
<b>2. Preparazione del farmaco</b>	<b>12,5 min</b>	<b>5,0 min</b>
– neurologo	0,0%	0,0%
– farmacista	12,5%	7,5%
– infermiere	87,5%	92,5%
<b>3. Accoglienza del paziente</b>	<b>12,5 min</b>	<b>12,5 min</b>
– neurologo	25,0%	25,0%
– farmacista	0,0%	0,0%
– infermiere	75,0%	75,0%
<b>4. Validazione della prescrizione</b>	<b>3,0 min</b>	<b>3,0 min</b>
– neurologo	62,5%	62,5%
– farmacista	12,5%	12,5%
– infermiere	25,0%	25,0%
<b>5. Ordine di dispensazione</b>	<b>2,0 min</b>	<b>2,0 min</b>
– neurologo	5,0%	5,0%
– farmacista	72,5%	72,5%
– infermiere	22,5%	22,5%
<b>6. Registrazione della documentazione</b>	<b>12,5 min</b>	<b>12,5 min</b>
– neurologo	31,7%	31,7%
– farmacista	26,7%	26,7%
– infermiere	41,7%	41,7%
<b>Totale tempo</b>	<b>48,0 min</b>	<b>40,5 min</b>

l'osservazione del paziente e per la preparazione della documentazione (17). Tale processo è stato suddiviso in due fasi: i) fase di pre-somministrazione (verifica della prescrizione, preparazione del farmaco, accoglienza del paziente, validazione della prescrizione, ordine di dispensazione, registrazione della documentazione) (Tab. 4); ii) fase di somministrazione/osservazione (rilevazione dei segni vitali e preparazione della linea periferica, osservazione del paziente durante il trattamento di infusione/iniezione, osservazione post-dose, rilevazione dei segni vitali, lavaggio e rimozione della linea periferica e

TABELLA 5 - Tempi fase di somministrazione/osservazione – natalizumab EV

Fase di somministrazione/osservazione	Natalizumab EV (1-12 dose)	Natalizumab EV (13+ dose)	Natalizumab SC (1-6 dose)	Natalizumab SC (7+ dose)
<b>7. Rilevazione segni vitali e preparazione della linea periferica</b>	<b>15,0 min</b>	<b>15,0 min</b>	<b>5,0 min</b>	<b>5,0 min</b>
– neurologo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
<b>8. Infusione o iniezione (osservazione del paziente)</b>	<b>60,0 min</b>	<b>60,0 min</b>	<b>13,5 min</b>	<b>13,5 min</b>
– neurologo	10,0%	5,0%	10,0%	5,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	90,0%	95,0%	90,0%	95,0%
<b>9. Osservazione post-trattamento</b>	<b>60,0 min</b>	<b>15,0 min</b>	<b>60,0 min</b>	<b>5,0 min</b>
– neurologo	10,0%	5,0%	10,0%	5,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	90,0%	95,0%	90,0%	95,0%
<b>10. Rilevazione segni vitali</b>	<b>5,0 min</b>	<b>5,0 min</b>	<b>5,0 min</b>	<b>5,0 min</b>
– neurologo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
<b>11. Lavaggio e rimozione linea periferica</b>	<b>10,0 min</b>	<b>10,0 min</b>	<b>1,0 min</b>	<b>1,0 min</b>
– neurologo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
<b>12. Registrazione della documentazione finale delle informazioni sul paziente</b>	<b>15,0 min</b>	<b>15,0 min</b>	<b>15,0 min</b>	<b>15,0 min</b>
– neurologo	45,0%	45,0%	45,0%	45,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	55,0%	55,0%	55,0%	55,0%
<b>Totale tempo</b>	<b>165,0 min</b>	<b>120,0 min</b>	<b>99,5 min</b>	<b>44,5 min</b>

registrazione della documentazione finale delle informazioni sul paziente) (Tab. 5). Ciascuno dei due esperti ha quindi stimato il tempo medio impiegato per lo svolgimento di ciascuna attività delle due fasi e la corrispondente quota di partecipazione ponderata delle diverse figure professionali quali neurologo, farmacista e infermiere. Le Tabelle 4 e 5, rispettivamente per la fase di pre-somministrazione e per quella di somministrazione e osservazione, riportano le stime fornite dai due esperti dei tempi medi di esecuzione delle singole attività e della partecipazione ponderata delle diverse figure professionali.

Secondo la stima fornita dai due esperti, l'esecuzione della fase di pre-somministrazione richiederebbe un tempo medio di 48,0 min in caso di somministrazione di natalizumab EV e di 40,5 min in caso di somministrazione di natalizumab SC (Tab. 4). Considerando le prime 12 dosi di natalizumab EV, il tempo assorbito dalla fase di somministrazione e osservazione sarebbe di 165,0 min, tempo che si ridurrebbe a 120,0 min per le successive dosi (dalla tredicesima in avanti)

(Tab. 5). Sensibilmente inferiori risulterebbero invece i tempi assorbiti dalla fase di somministrazione e osservazione per natalizumab SC: 99,5 min per le prime 6 dosi e 44,5 min per quelle successive (dalla settimana in avanti) (Tab. 5).

Con lo scopo di valorizzare i tempi assorbiti dell'esecuzione delle attività per le fasi di pre-somministrazione e somministrazione e osservazione, ai due esperti è stato infine chiesto di richiedere ai rispettivi controlli di gestione i costi medi orari per le figure professionali considerate (neurologo: € 47,48; farmacista: € 42,30; infermiere: € 24,90) e il costo medio orario per l'occupazione della sala infusione (€ 4,03). Quest'ultimo valore è stato calcolato rapportando le ore annue (1.382) di attività erogate dalla sala infusione per la somministrazione di farmaci per il trattamento della SM ai costi di struttura quali energia elettrica, gas, pulizie, ammortamento e manutenzione immobili attribuibili alla sala infusione (€ 5.574).

Applicando, quindi, i costi orari ai tempi delle singole attività ponderate per la partecipazione delle diverse figure





professionali e il costo orario per l'utilizzo della sala infusione, sono stati stimati un costo medio annuo di somministrazione di € 1.445,35 e di € 1.147,72, rispettivamente, per il primo e per i successivi anni di trattamento con natalizumab EV e un costo medio annuo di somministrazione di € 789,33 e di € 615,71, rispettivamente, per il primo e per i successivi anni di trattamento con natalizumab SC.

### Analisi di scenario

Al fine di valutare anche l'impatto economico associato alla via di somministrazione, a differenza di quanto fatto nel caso base dove si è assunto che il biosimilare possa acquisire quote di mercato rispetto al solo originatore EV, nell'analisi di scenario si è ipotizzato che natalizumab biosimilare possa prendere anche quote di mercato attribuite all'originatore somministrato per via sottocutanea. L'analisi di scenario ha quindi indagato i risultati associati a quattro scenari alternativi al caso base. Nel primo scenario si è assunto che tutte le quote di mercato acquisite dal biosimilare di natalizumab vengano sottratte a quelle attribuite all'originatore SC di natalizumab. Nel secondo scenario è stata mantenuta la stessa assunzione del primo scenario con l'aggiunta che alla formulazione SC di natalizumab non venga associato alcun costo per l'attività di somministrazione, in quanto si assume che possa essere effettuata in ambito domiciliare dal caregiver/familiare del paziente (8). Sempre rispetto al caso base, il terzo e il quarto scenario sono stati invece condotti per stimare, rispettivamente, l'impatto del costo orario associato

all'occupazione della sala infusione e dei tempi medi e della partecipazione ponderata delle diverse figure professionali quali neurologo, infermiere e farmacista all'attività di somministrazione. In entrambi gli scenari si mantiene l'assunzione che tutte le quote di mercato acquisite dal biosimilare di natalizumab vengano sottratte a quelle attribuite all'originatore SC di natalizumab. Nel terzo scenario, rispetto al costo orario di € 4,03 considerato nel caso base, per l'occupazione dalla sala infusione è stato considerato il costo orario di € 57,38 stimato dallo studio condotto dal GM (17). Nel quarto e ultimo scenario si è ipotizzato che la stima dei tempi medi e della partecipazione ponderata delle diverse figure professionali (neurologo, infermiere e farmacista) all'attività di somministrazione rifletta i dati dello studio condotto dal GM (17).

## Risultati

### Risultati BIA

I risultati della BIA presentano le variazioni della spesa in funzione dei dati epidemiologici (numero potenziale di pazienti trattati con natalizumab), delle diverse quote di mercato (natalizumab originatore EV e SC e natalizumab biosimilare EV) e dei costi considerati (farmaci e somministrazione). La Tabella 6 mostra l'andamento della spesa di natalizumab senza (scenario A) e con (scenario B) la presenza del biosimilare nel quinquennio 2024-2028. Nei cinque anni di osservazione l'introduzione del biosimilare EV determinerebbe una riduzione complessiva della spesa di natalizumab a carico del

TABELLA 6 - Risultati dell'analisi di impatto sul budget

	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Scenario A</b>					
<b>Originatore EV</b>	<b>€ 149.657.489</b>	<b>€ 148.959.666</b>	<b>€ 149.518.347</b>	<b>€ 150.369.081</b>	<b>€ 149.491.829</b>
– farmaco	€ 141.943.352	€ 141.281.498	€ 141.804.392	€ 142.607.529	€ 141.786.230
– somministrazione	€ 7.714.138	€ 7.678.168	€ 7.713.955	€ 7.761.552	€ 7.705.599
<b>Originatore SC</b>	<b>€ 18.055.044</b>	<b>€ 23.714.714</b>	<b>€ 29.940.759</b>	<b>€ 37.908.672</b>	<b>€ 46.145.790</b>
– farmaco	€ 17.543.560	€ 22.999.314	€ 29.044.273	€ 36.773.010	€ 44.774.599
– somministrazione	€ 511.484	€ 715.401	€ 896.486	€ 1.135.661	€ 1.371.191
<b>Biosimilare EV</b>	<b>€ 0</b>	<b>€ 0</b>	<b>€ 0</b>	<b>€ 0</b>	<b>€ 0</b>
– farmaco	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
– somministrazione	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
<b>Totale</b>	<b>€ 167.712.534</b>	<b>€ 172.674.380</b>	<b>€ 179.459.106</b>	<b>€ 188.277.752</b>	<b>€ 195.637.619</b>
– farmaco	€ 159.486.912	€ 164.280.812	€ 170.848.665	€ 179.380.539	€ 186.560.829
– somministrazione	€ 8.225.622	€ 8.393.569	€ 8.610.441	€ 8.897.213	€ 9.076.790
<b>Scenario B</b>					
<b>Originatore EV</b>	<b>€ 133.489.818</b>	<b>€ 111.142.794</b>	<b>€ 96.984.195</b>	<b>€ 85.160.424</b>	<b>€ 69.859.889</b>
– farmaco	€ 126.609.048	€ 105.413.907	€ 91.985.117	€ 80.770.806	€ 66.258.941
– somministrazione	€ 6.880.771	€ 5.728.887	€ 4.999.078	€ 4.389.618	€ 3.600.948
<b>Originatore SC</b>	<b>€ 18.055.044</b>	<b>€ 23.714.714</b>	<b>€ 29.940.759</b>	<b>€ 37.908.672</b>	<b>€ 46.145.790</b>
– farmaco	€ 17.543.560	€ 22.999.314	€ 29.044.273	€ 36.773.010	€ 44.774.599
– somministrazione	€ 511.484	€ 715.401	€ 896.486	€ 1.135.661	€ 1.371.191

(Cont.)



TABELLA 6 - Risultati dell'analisi di impatto sul budget (Cont.)

	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Biosimilare EV</b>	<b>€ 13.100.810</b>	<b>€ 30.643.354</b>	<b>€ 42.570.297</b>	<b>€ 52.841.312</b>	<b>€ 64.526.482</b>
– farmaco	€ 12.267.443	€ 28.694.072	€ 39.855.420	€ 49.469.378	€ 60.421.831
– somministrazione	€ 833.367	€ 1.949.281	€ 2.714.877	€ 3.371.934	€ 4.104.651
<b>Totale</b>	<b>€ 164.645.673</b>	<b>€ 165.500.862</b>	<b>€ 169.495.251</b>	<b>€ 175.910.408</b>	<b>€ 180.532.161</b>
– farmaco	€ 156.420.051	€ 157.107.293	€ 160.884.810	€ 167.013.194	€ 171.455.371
– somministrazione	€ 8.225.622	€ 8.393.569	€ 8.610.441	€ 8.897.213	€ 9.076.790
<b>Totale scenario B vs A</b>					
<b>Totale</b>	<b>–€ 3.066.861</b>	<b>–€ 7.173.518</b>	<b>–€ 9.963.855</b>	<b>–€ 12.367.345</b>	<b>–€ 15.105.458</b>
– farmaco	–€ 3.066.861	–€ 7.173.518	–€ 9.963.855	–€ 12.367.345	–€ 15.105.458
– somministrazione	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0

TABELLA 7 - Analisi di scenario: risultati

	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Primo scenario</b>					
<b>Totale natalizumab</b>	<b>–€ 3.066.763</b>	<b>–€ 3.988.440</b>	<b>–€ 5.041.691</b>	<b>–€ 6.382.853</b>	<b>–€ 7.779.996</b>
– farmaco	–€ 3.508.712	–€ 4.599.863	–€ 5.808.855	–€ 7.354.602	–€ 8.954.920
– somministrazione	€ 441.949	€ 611.423	€ 767.164	€ 971.749	€ 1.174.924
<b>Secondo scenario</b>					
<b>Totale natalizumab</b>	<b>–€ 2.555.279</b>	<b>–€ 3.273.039</b>	<b>–€ 4.145.205</b>	<b>–€ 5.247.192</b>	<b>–€ 6.408.805</b>
– farmaco	–€ 3.508.712	–€ 4.599.863	–€ 5.808.855	–€ 7.354.602	–€ 8.954.920
– somministrazione	€ 953.433	€ 1.326.823	€ 1.663.650	€ 2.107.410	€ 2.546.115
<b>Terzo scenario</b>					
<b>Totale natalizumab</b>	<b>–€ 2.341.780</b>	<b>–€ 2.989.760</b>	<b>–€ 3.787.995</b>	<b>–€ 4.794.881</b>	<b>–€ 5.858.948</b>
– farmaco	–€ 3.508.712	–€ 4.599.863	–€ 5.808.855	–€ 7.354.602	–€ 8.954.920
– somministrazione	€ 1.166.932	€ 1.610.102	€ 2.020.860	€ 2.559.721	€ 3.095.972
<b>Quarto scenario</b>					
<b>Totale natalizumab</b>	<b>–€ 3.050.428</b>	<b>–€ 3.957.955</b>	<b>–€ 5.004.597</b>	<b>–€ 6.335.764</b>	<b>–€ 7.725.003</b>
– farmaco	–€ 3.508.712	–€ 4.599.863	–€ 5.808.855	–€ 7.354.602	–€ 8.954.920
– somministrazione	€ 458.284	€ 641.908	€ 804.257	€ 1.018.838	€ 1.229.917

SSN di € 47.677.036, nello specifico di € 3.066.861 nell'anno 2024, di € 7.173.518 nell'anno 2025, di € 9.963.855 nell'anno 2026, di € 12.367.345 nell'anno 2027 e di € 15.105.458 nell'anno 2028. Dal momento che nel caso base si è assunto che il biosimilare potesse prendere quote di mercato rispetto al solo originatore EV, la BIA non descrive alcuna variazione di spesa in termini di costi di somministrazione.

#### Analisi di scenario

I risultati dell'analisi di scenario, finalizzati a stimare l'impatto di alcune ipotesi differenti rispetto a quelle adottate nel caso base, sono riportati nella Tabella 7. Considerando tutti gli scenari alternativi proposti, si osserva come, anche rispetto all'originatore SC, l'introduzione del biosimilare EV determinerebbe una riduzione della previsione di spesa associata all'utilizzo di natalizumab. Il minor costo del trattamento

farmacologico del biosimilare EV compenserebbe ampiamente il maggiore costo associato alla somministrazione EV rispetto a quella SC, anche nell'ipotesi che quest'ultima venga effettuata dal familiare/caregiver del paziente senza determinare alcun costo a carico del SSN.

#### Discussione

La presente analisi di *budget impact* è stata condotta con l'obiettivo di stimare l'impatto economico a carico del SSN conseguente alla commercializzazione sul mercato italiano del biosimilare EV di natalizumab nel trattamento di pazienti con diagnosi di SMRR a elevata attività. In particolare, nel caso base della BIA, seguendo anche il parere di due esperti nel trattamento della SM coinvolti nell'analisi, è stato ipotizzato che il biosimilare EV potesse prendere quote di mercato

rispetto al solo originatore EV, senza di fatto intaccare l'andamento di utilizzo dell'originatore SC. La stima epidemiologica del numero potenziale di pazienti in trattamento con natalizumab, i tassi annui di penetrazione (*uptake*) del biosimilare e il minor prezzo di acquisto del biosimilare determinerebbero nei cinque anni di osservazione (2024-2028) una riduzione complessiva della spesa di natalizumab a carico del SSN di € 47,7 milioni, passando da una riduzione di spesa dell'1,8% nel primo anno (–€ 3,1 milioni) a una del 7,7% nel quinto anno (–€ 15,1 milioni).

In assenza di equivalenti analisi condotte in ambito nazionale è unicamente possibile riscontrare indirettamente i risultati della presente analisi con l'andamento di espansione dei biosimilari in Italia. I risultati della presente analisi, infatti, sembrerebbero ricalcare i trend di stima del risparmio valutati periodicamente da AIFA nel report di monitoraggio dei consumi e della spesa dei biosimilari (15). Anche il rapporto OsMed 2022 conferma per i biosimilari un aumento nel consumo delle specialità medicinali disponibili da più tempo e un trend positivo per i farmaci di più recente commercializzazione (18). L'Italia è al primo posto nell'incidenza, rispettivamente, della spesa (76,4%) e del consumo (66,1%) di farmaci biosimilari rispetto alla media europea (60,2% per la spesa e 33,2% per i consumi) (18).

Dato che l'analisi è stata condotta con lo scopo principale di stimare la potenziale variazione della spesa farmaceutica di natalizumab determinata dalla rimborsabilità del biosimilare EV, la BIA è stata costruita semplificando alcune variabili di contesto che vengono brevemente richiamate.

Anche se stimato sugli attuali dati di mercato e successivamente validato dai due esperti coinvolti nell'analisi, l'andamento dei tassi di penetrazione del biosimilare e delle quote di mercato dell'originatore non ha contemplato il potenziale manifestarsi di politiche regionali, quali determinanti della spesa di natalizumab. Infatti, come già avvenuto in passato per altre molecole/aree terapeutiche, Regioni a forte spinta di utilizzo dei biosimilari ne massimizzerebbero l'impatto economico in breve tempo.

Il numero di pazienti in trattamento con natalizumab è stato stimato estrapolando prima sul lungo periodo i dati di consumo (mercato espresso in milligrammi) riferiti agli anni 2021 e 2022 e poi convertendo tali consumi in potenziali pazienti trattati assumendo per ciascuno di essi un consumo medio annuo di prodotto di 3.900 mg (300 mg per 13 somministrazioni). Probabilmente tale esercizio non ha consentito di stimare il numero "effettivo" di pazienti trattati con natalizumab, ma ha consentito la stima del numero "potenziale" di pazienti, elemento indispensabile per la valorizzazione economica dell'ingresso del biosimilare. Un'eventuale divergenza tra il numero effettivo di pazienti trattati con natalizumab e quello "potenziale" determinerebbe un aumento o una diminuzione della dimensione della riduzione della spesa qui stimata, ma certamente non la annullerebbe.

Sulla base dell'opinione fornita dai due clinici esperti nel trattamento della SM, nel caso base della BIA è stato assunto che il biosimilare potesse acquisire quote di mercato rispetto al solo originatore EV, lasciando inalterato l'andamento del mercato dell'originatore SC. Questa assunzione ha di fatto escluso un eventuale confronto tra il costo di trattamento

(farmaco più somministrazione) del paziente trattato con l'originatore SC rispetto a quello trattato con il biosimilare EV. L'analisi di scenario ha dimostrato come il minor costo di trattamento farmacologico associato al biosimilare EV compenserebbe ampiamente il maggiore costo associato alla somministrazione endovenosa, compresa l'ipotesi in cui la somministrazione dell'originatore SC venga effettuata dal familiare/caregiver al domicilio del paziente senza nessun costo addizionale a carico del SSN.

Nella BIA non è stato preso in considerazione l'eventuale effetto di sostituzione (*switch* da altre molecole differenti da natalizumab quali, per esempio, alemtuzumab od ocrelizumab) che la presenza del biosimilare, in virtù di una sensibile riduzione del costo medio di trattamento, potrebbe determinare all'interno del mercato dei pazienti con SMRR a elevata attività.

L'inclusione di tali variazioni, comunque condizionata dal fatto che si tratterebbe di utilizzare farmaci biologici con meccanismi d'azione differenti, potrebbe modificare ulteriormente l'impatto economico determinato dal biosimilare di natalizumab qui presentato.

Infine, la BIA non ha tenuto conto di ulteriori variabili che potrebbero incidere sul prezzo di acquisto dell'originatore e del biosimilare di natalizumab, quali sconti nascosti, gare regionali oppure l'effetto competitivo che il prezzo del biosimilare potrebbe esercitare sulle politiche di prezzo adottabili da parte dell'azienda titolare dell'immissione in commercio dell'originatore.

## Conclusioni

Anche se con le assunzioni e i limiti strutturali indispensabili per la costruzione di un modello di simulazione, l'analisi di impatto sul budget ha evidenziato un risultato positivo caratterizzato da un risparmio della spesa farmaceutica di natalizumab a carico del SSN quale diretta conseguenza dell'utilizzo del biosimilare EV. Prendendo spunto da quanto emerso dal report di monitoraggio dei consumi e della spesa dei biosimilari di AIFA e dal rapporto OsMed 2022, è realistico prevedere che anche l'arrivo del biosimilare di natalizumab darà un proprio contributo alla sostenibilità della spesa farmaceutica pubblica.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research was made possible by an educational grant from Sandoz S.p.A.

## Bibliografia

- Zanetta C, Rocca MA, Meani A, et al. Effectiveness and safety profile of cladribine in an Italian real-life cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a monocentric longitudinal observational study. *J Neurol.* 2023;270(7):3553-3564. [CrossRef PubMed](#)
- Filippi M, Grimaldi L, Conte A, et al; EASIER Study Working Group. Intravenous or subcutaneous natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: investigation on efficiency and savings-the EASIER study. *J Neurol.* 2024;271(1):340-354. [CrossRef PubMed](#)



3. MS International Federation. Atlas of MS. [Online](#) (Accessed March 2024)
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. [CrossRef PubMed](#)
5. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurologia*. 2017;32(2):113-119. [CrossRef PubMed](#)
6. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, et al; 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (2): treatment. *Mult Scler*. 2020;26(9):1352458520924595. [CrossRef PubMed](#)
7. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):271-278. [CrossRef PubMed](#)
8. European Commission. Tysabri . Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed March 2024)
9. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). DETERMINAZIONE 7 dicembre 2006 Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Tysabri» (natalizumab) – autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determinazione/C n. 115/2006). (GU Serie Generale n.292 del 16-12-2006). [Online](#) (Accessed March 2024)
10. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). DETERMINA 10 luglio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tysabri», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 477/2023). (23A04048) (GU Serie Generale n.167 del 19-07-2023). [Online](#) (Accessed March 2024)
11. European Commission. Tyruko. Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed March 2024)
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). DETERMINA 15 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Tyruko». (Determina n. 4/2024). (24A00262) (GU Serie Generale n.16 del 20-01-2024). [Online](#) (Accessed March 2024)
13. Ravasio R, Girolomoni G, Gorla R. Budget impact analysis of the etanercept biosimilar: the Italian scenario. *Glob Reg Health Technol Assess*, 2018;5(1). [CrossRef](#)
14. European Medicine Agency. Multidisciplinary: biosimilar. [Online](#) (Accessed March 2024)
15. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Monitoraggio consumi e spesa biosimilari [Online](#) (Accessed March 2024)
16. Ricerca di mercato. Sandoz, data on file
17. Alonso Torres AM, Arévalo Bernabé AG, Becerril Ríos N, et al. Cost-Analysis of Subcutaneous vs Intravenous Administration of Natalizumab Based on Patient Care Pathway in Multiple Sclerosis in Spain. *PharmacoEcon Open*. 2023;7(3):431-441. [CrossRef PubMed](#)
18. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023. [Online](#) (Accessed March 2024)