

L'impatto della cross-copertura di dupilumab sulla spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale

Claudio Jommi¹, Filippo Cipriani², Francesca Fanelli², Maria P. Pedone², Walter Canonica³

¹SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milano - Italy

²Sanofi S.p.a. Milano - Italy

³Personalized Medicine Asthma & Allergy, Humanitas University and Research Hospital, Milano - Italy

The effects of disease cross-coverage by dupilumab on the costs sustained by the Italian National Health Service

Background and research question: Label extension for treatments and the relevant disease cross-coverage may produce an economic benefit. This paper assesses this benefit for dupilumab in the perspective of the Italian National Health Service. Dupilumab was approved for reimbursement for severe atopic dermatitis (AD), severe and refractory asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). The analysis focused on the crowding-out effect of dupilumab on alternative treatments.

Methods: The research relied on a simplified budget impact model. The model was populated by data from published evidence and relied on three alternative scenarios for market penetration (15%-30%-100%).

Results: Avoidable direct health annual costs due to cross-coverage for (i) asthma in patients treated for AD ranged from 0.46 to 3.43 million euros, (ii) asthma in patients treated for CRSwNP ranged from 0.08 to 0.88 million euros, (iii) CRSwNP in patients treated for asthma ranged from 0.41 to 4.05 million euros respectively. The total economic benefit ranges from 0.95 to 8.36 million euros.

Discussion: The research estimated the crowding-out effect of dupilumab on alternative treatments. It did not incorporate avoided/incremental events due to a possible better/worse risk-benefit profile of dupilumab vs alternative treatments and the economic benefit of cross-coverage on lower diseases severity (for example mild asthma). Nonetheless, the analysis relies on the best available evidence for Italy to shed light on a topic which has not been sufficiently investigated, and provides data that will be potentially very important for policy-makers, payers and those who manage new treatments.

Keywords: Avoidable costs, Budget impact, Cross-coverage, Dupilumab

Introduzione

Il tema del pricing per indicazione è stato diffusamente analizzato in letteratura (1) con differenti modelli applicativi: diversi nomi commerciali (e prezzi) per indicazione, prezzo unico per tutte le indicazioni, prezzo che riflette il valore medio del farmaco nelle diverse patologie per cui è indicato e

identico prezzo al pubblico con differenti sconti/accordi outcome-based per indicazione. Non è stato indagato, invece, a conoscenza degli autori, quanto un'estensione di indicazione possa avere effetti economici indiretti importanti, rappresentati dalla cross-copertura di patologie. Per cross-copertura si intende un trattamento che può coprire più indicazioni terapeutiche concomitanti nello stesso paziente, con la conseguenza che viene pagato un farmaco che copre diverse patologie. Non è neanche noto quanto questo aspetto venga considerato, se l'estensione dell'indicazione comporta una rinegoziazione del prezzo. Questo aspetto è molto importante per i farmaci in cui le potenzialità di cross-copertura sono maggiori per effetto della presenza di meccanismi eziologici simili; tra questi vi sono i farmaci immunologici efficaci nel bloccare il processo infiammatorio alla base di diverse patologie.

In Italia, l'estensione di indicazione comporta una rinegoziazione del prezzo (2). Da una parte, viene spesso richiesto un abbattimento dei prezzi, per effetto dell'incremento dei volumi generati dalla nuova indicazione. Dall'altra, la diffusa applicazione di registri e accordi di rimborso condizionato ha

Received: April 21, 2020

Accepted: June 16, 2020

Published online: July 14, 2020

Corresponding author:

Claudio Jommi
SDA Bocconi School of Management
Università Bocconi
Via Sarfatti 10
20136 Milano - Italy
claudio.jommi@unibocconi.it

consentito l'applicazione differenziale degli stessi alle diverse indicazioni, in funzione del valore relativo del farmaco, adottando, quindi, la terza tipologia di pricing per indicazione sopra richiamata.

Esistono diversi casi di farmaci per i quali si è assistito a un'estensione di indicazione nel tempo, soprattutto in ambito oncologico e delle patologie autoimmuni.

Tra questi, dupilumab è la prima terapia target in grado di inibire l'attività dell'IL-4 e dell'IL-13, le due interleuchine principalmente responsabili dell'attivazione dell'infiammazione di Tipo 2, alla base del processo infiammatorio di diverse patologie, quali la dermatite atopica (AD), l'asma grave e la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP), che spesso si presentano come manifestazioni cliniche nello stesso paziente.

Dupilumab ha già ottenuto un'indicazione terapeutica:

- per la AD, nello specifico AD da moderata a grave negli adulti e, più recentemente, negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni, eleggibili per la terapia sistemica della AD. L'indicazione per gli adolescenti non è ancora rimborsata e la copertura pubblica per gli adulti è prevista solo per la AD grave (Determina 10/8/2018 e relativa Scheda Aifa di eleggibilità);
- per l'asma, nello specifico per adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da un aumento degli eosinofili ematici e/o della FeNO (frazione di ossido nitrico esalata) non adeguatamente controllati con ICS (corticosteroidi per via inalatoria) a dosaggio elevato. Al momento tale indicazione è in fase di valutazione per la richiesta di rimborsabilità e prezzo da parte di AIFA;
- per la CRSwNP, nello specifico come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intra-nasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia. Al momento tale indicazione è in fase di valutazione per la richiesta di rimborsabilità e prezzo da parte di AIFA.

Il presente articolo riporta una stima dell'effetto indiretto della cross-copertura di patologie, nella prospettiva del SSN (Servizio Sanitario Nazionale). Nello specifico si tratta della cross-copertura di asma grave e refrattario e CRSwNP, per i pazienti in trattamento per AD, e della cross-copertura di asma grave e refrattario per i pazienti in trattamento per CRSwNP.

Metodo

L'analisi è stata effettuata sulla base di un modello di budget impact semplificato. Nello specifico, è stato misurato il risparmio generato dal mancato consumo di farmaci e di altre prestazioni sanitarie a carico del SSN (interventi di chirurgia endoscopica naso-sinusale, ESS per CRSwNP), di cui dupilumab è la terapia sostitutiva in cross-copertura.

Non sono stati analizzati, avendo adottato la prospettiva del SSN, gli effetti sostitutivi su farmaci e prestazioni non coperti dal SSN (quali i corticosteroidi topici per la CRSwNP).

I costi collegati alle prestazioni incrementali e/o a quelle evitate dovute al peggiore/migliore profilo di rischio-beneficio di dupilumab rispetto ai farmaci alternativi all'indicazione cross-coperta non sono stati stimati. Non essendo disponibili studi di confronto diretto tra dupilumab e i farmaci/le prestazioni sostitutive sarebbe stato necessario, per tale valutazione, un confronto indiretto. Infine, non sono stati inclusi gli effetti su indicazioni per le quali non esistono evidenze specifiche per dupilumab (per esempio, pazienti con asma da lieve a moderato). Il vantaggio economico complessivo potrebbe, quindi, essere diverso (e presumibilmente più favorevole) rispetto a quanto stimato.

L'orizzonte temporale della valutazione di impatto economico è di tre anni. La stima è stata effettuata sulla base delle evidenze disponibili in letteratura scientifica e grigia e su ipotesi di copertura, da parte di dupilumab, della popolazione eleggibile al trattamento, del 15%-30%-100%. Gli altri dati di input dell'analisi di impatto sul budget vengono richiamati nella sezione "Risultati", che viene suddivisa per tipologia di cross-copertura.

Risultati

I risultati dell'analisi vengono descritti separatamente per i tre casi di cross-copertura, unitamente ai dati di input. Nella sezione "Conclusioni" viene illustrato il dato complessivo di beneficio economico.

Effetto del trattamento di pazienti con AD sulla co-morbilità asma grave e refrattario

La stima dell'effetto economico indiretto del trattamento dei pazienti con dupilumab per AD severa e controindicati, non rispondenti o intolleranti a ciclosporina sulla cross-copertura dell'asma grave e refrattario si è basata sui seguenti dati/ipotesi:

- numero di pazienti eleggibili a trattamento con dupilumab: 8.000 (3);
- ipotesi di copertura del 15%-30%-100% della popolazione eleggibile da parte di dupilumab a uno/tre anni;
- incidenza dei pazienti asmatici su quelli in trattamento con dupilumab, desunta dagli studi clinici di riferimento (4,5) (Tab. I);
- incidenza dei pazienti asmatici gravi e refrattari a precedenti trattamenti: massimo 10% della popolazione con asma (6);
- costi unitari dei farmaci attualmente in uso per indicazioni simili a quella di dupilumab su asma (omalizumab, mepolizumab, benralizumab), a partire dai quali sono stati calcolati i costi medi ponderati basati sulle quote di mercato 2018 (omalizumab 69%, mepolizumab 31%; elaborazione interna su dati IQVIA) o i costi medi in caso di inclusione di benralizumab, che è stato lanciato da poco sul mercato:
 - per omalizumab sono stati utilizzati tre diversi dati di costo unitario paziente/anno:
 - ◊ Scenario Base (costo medio ponderato), in cui è stato utilizzato il costo effettivo desunto da Database Amministrativi (dati riferiti al biennio 2013-2014) (6): € 9.115;

TABELLA I - Incidenza dei pazienti affetti da AD in trattamento con dupilumab con co-morbilità asma

CAFÉ	Totale (n° pazienti)	Asma (n° pazienti)	%
Placebo	108	50	46%
Dupi q2w	107	41	38%
Dupi qw	110	44	40%
Totale	325	135	42%
CHRONOS	Totale	Asma	%
Placebo	315	130	41%
Dupi q2w	110	45	41%
Dupi qw	315	116	37%
Totale	740	291	39%
Media ponderata	1.065	426	40%

Dupi q2w: dupilumab due volte alla settimana; Dupi qw: dupilumab una volta alla settimana.

Fonte: nostra elaborazione su dati (4,5).

- ◇ Scenario alternativo A (costo medio ponderato), in cui sono stati utilizzati la dose di 450 mg per mese (dose riferita in RCP, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e il costo effettivo per confezione desunto da un documento della Regione Emilia Romagna (€ 231,74 per 150 mg) (7): € 9.177 [€ 231,74 × 1,1 (IVA) × 3 × 12];
- ◇ Scenari alternativi B (costo medio ponderato) e C (costo medio semplice in quanto inclusivo di benralizumab), in cui si è fatto riferimento alla dose di 450 mg per mese e al costo effettivo per confezione desunto dai costi di aggiudicazione della Gara Regionale in Piemonte, Campania e Calabria (€ 220,15) (8): € 8.718 (220,15 × 1,1 × 3 × 12);
- per mepolizumab, sono state introdotte due ipotesi di costo medio trattamento paziente:
 - ◇ Scenario Base (costo medio ponderato) e alternativo A (costo medio ponderato): costo effettivo desunto da un documento della Regione Emilia-Romagna (9): € 12.000;
 - ◇ Scenari alternativi B (costo medio ponderato) e C (costo medio semplice in quanto inclusivo di benralizumab), in cui sono stati utilizzati la dose standard specificata dal relativo RCP (100 mg per mese) e il costo effettivo per confezione desunto dai costi di aggiudicazione della Gara Regionale in Piemonte, Campania e Calabria (€ 880,62) (8): € 11.624 (880,62 × 1,1 × 12);
- per benralizumab sono stati utilizzati la dose standard specificata dal relativo RCP (30 mg al mese per i primi 3 mesi e, successivamente, ogni 2 mesi) e il costo effettivo per confezione desunto dai prezzi di aggiudicazione della Gara Regionale in Piemonte, Campania e Calabria (€ 1.433,59) (8): € 11.827 (€ 1.433,59 × 1,1 × 7,5). Benralizumab è stato inserito solo nello Scenario C, in quanto, al momento della conduzione

dell'analisi, i dati regionali erano gli unici a essere disponibili (8) e tale farmaco non aveva quote di mercato, non potendo, quindi, essere incluso nelle valutazioni di costo medio ponderato (Scenario B).

I quattro scenari di costo medio annuo (ponderato e semplice) di trattamento sono illustrati nella Tabella II.

La Tabella III illustra i risultati della simulazione sui costi evitabili nei quattro Scenari riferiti ai costi medi annui del trattamento delle terapie alternative a dupilumab e con riferimento alle tre ipotesi di copertura della popolazione eleggibile al trattamento a tre anni (15%-30%-100%). Tali costi evitabili vanno da un minimo di 461 mila euro (costo medio

TABELLA II - Scenari di costo annuo trattamento utilizzati per la simulazione

Scenario Base	Farmaci	Fonte costo unitario	Media	Costo medio (€)
Scenario Base	Omalizumab Mepolizumab	(6) (7)	Ponderata	10.003
Scenario A	Omalizumab Mepolizumab	(7) (9)	Ponderata	10.046
Scenario B	Omalizumab Mepolizumab	(8)	Ponderata	9.613
Scenario C	Omalizumab Mepolizumab Benralizumab	(8)	Semplice	10.723

NB: benralizumab è stato inserito solo nello Scenario C, in quanto, al momento della conduzione dell'analisi, tale farmaco non aveva quote di mercato e non poteva essere, quindi, incluso nelle valutazioni di costo medio ponderato (Scenario B).

TABELLA III - Simulazione dei costi evitabili dalla cross-copertura di AD e asma severo e refrattario

Dati di input e costi annui evitabili	Penetrazione dupilumab (15%)	Penetrazione dupilumab (30%)	Penetrazione dupilumab (100%)
Pazienti in trattamento con AD (n° pazienti)	1.200	2.400	8.000
Pazienti con asma (n° pazienti)	480	960	3.200
Pazienti con asma severo e refrattario (n° pazienti)	48	96	320
Costi annui evitabili (Scenario Base) (€)	480.151	960.301	3.201.005
Costi annui evitabili (Scenario A) (€)	482.218	964.435	3.214.785
Costi annui evitabili (Scenario B) (€)	461.416	922.833	3.076.109
Costi annui evitabili (Scenario C) (€)	514.708	1.029.416	3.431.386

trattamento alternativo minimo/tasso di penetrazione del 15%) a un massimo di 3 milioni e 431 mila euro (costo medio trattamento alternativo massimo/popolazione eleggibile a 3 anni).

Effetto del trattamento di pazienti con asma grave e refrattario sulla co-morbilità rinosinusite cronica con poliposi nasale

La seconda analisi riguarda la copertura dell'indicazione CRSwNP di pazienti in trattamento con dupilumab per asma grave e refrattario.

La terapia per i polipi nasali di piccole dimensioni è generalmente sintomatica e rappresentata essenzialmente da corticosteroidi, assunti sotto forma di spray nasale (farmaci non coperti dal SSN) e/o in forma orale (farmaci coperti dal SSN). La terapia per polipi nasali di dimensioni più importanti è rappresentata dal trattamento chirurgico, costituito, nella maggior parte dei casi, da chirurgia endoscopica sinusale (ESS).

La stima dell'impatto indiretto di dupilumab su CRSwNP si è basata sui seguenti dati:

- pazienti con asma grave e non controllato stimati in 19.960 (10);
- quota di mercato di dupilumab a tre anni pari al 15%-30%-100%;
- incidenza dei pazienti con CRSwNP nella popolazione asmatica, desunta dagli studi clinici e da dati real world. Nello specifico:
 - il 23,1 e il 34% dei pazienti reclutati, rispettivamente, negli studi clinici registrativi QUEST (11) e VENTURE (12) per dupilumab usato per asma erano affetti, rispettivamente, da poliposi nasale o CRSwNP;
 - un recente studio desunto dal Registro SANI (13) ha evidenziato come il 42,6% dei pazienti con asma sia affetto da CRSwNP;
- costi unitari delle terapie farmacologiche (corticosteroidi orali sistemici, SCS) a carico del SSN per l'indicazione di CRSwNP, che si riferiscono al farmaco a maggiore

prevalenza d'uso (prednisolone) e risultano pari a € 16,8-€ 57,5/die; nello specifico, la stima è stata ottenuta considerando:

- il prezzo medio lordo per confezione per mg, che è pari a € 0,03 (Codifa);
- l'incidenza media sul prezzo medio lordo di un farmaco della quota erogata in regime convenzionale coperta dal SSN, che è pari al 77,3% (14);
- il dosaggio standard per un paziente di 70 Kg, che è di 0,35-1,2 mg/die;
- la durata massima del trattamento, stimata in due settimane;
- il costo unitario di ESS è stato stimato sulla base della tariffa corrispondente alla prestazione utilizzata per tale intervento chirurgico (DRG 55 – Miscellanea di interventi su orecchio, naso, bocca e gola) e pari a € 1.485 (15);
- dai dati degli studi registrativi SINUS-24 e SINUS-52 (16) si è desunto che il 21% e il 7,7% dei pazienti con CRSwNP del braccio placebo, rispettivamente, ha usato SCS ed è stato sottoposto a intervento chirurgico per poliposi nasale e che dupilumab riduce del 74% l'uso di SCS e dell'83% l'intervento chirurgico. Il dato si riferisce a tutta la popolazione e non solo al sottogruppo con asma, che, comunque, rappresenta il 58-60% della popolazione reclutata.

La Tabella IV illustra i dati di costo evitabile grazie all'utilizzo di dupilumab su pazienti affetti da asma grave e refrattario per copertura dell'indicazione di CRSwNP. Il costo evitabile complessivo è compreso, a seconda delle diverse variabili considerate, tra circa 77.900 e 882.900 euro per il terzo anno.

Effetto del trattamento di pazienti con rinosinusite cronica con poliposi nasale sulla co-morbilità asma grave e refrattario

La stima dell'effetto economico del trattamento dei pazienti con dupilumab per CRSwNP sulla cross-copertura dell'asma grave e refrattario si è basata sui seguenti dati:

TABELLA IV - Simulazione dei costi massimi evitabili dalla cross-copertura di asma severo e refrattario e CRSwNP

Effetti economici della cross-copertura di dupilumab	Penetrazione dupilumab (15%)			Penetrazione dupilumab (30%)			Penetrazione dupilumab (100%)		
	QUEST	VENTURE	SANI	QUEST	VENTURE	SANI	QUEST	VENTURE	SANI
Pazienti con asma grave e refrattario (n° pazienti)	2.994	2.994	2.994	5.988	5.988	5.988	19.960	19.960	19.960
Pazienti con CRSwNP (n° pazienti)	691	1.018	1.275	1.382	2.036	2.551	4.607	6.786	8.503
Pazienti con CRSwNP in trattamento con SCS (n° pazienti)	145	214	268	290	428	536	967	1.425	1.786
Pazienti con CRSwNP in trattamento con ESS (n° pazienti)	53	78	98	106	157	196	355	523	655
Costi evitabili per effetto della riduzione dell'uso di SCS (€)	6.172	9.092	11.391	12.344	18.183	22.783	41.146	60.611	75.942
Costi evitabili per effetto della riduzione dell'uso di ESS (€)	71.756	96.611	121.048	143.513	193.222	242.095	478.376	644.072	806.985
Costi evitabili per effetto della riduzione dell'uso di SCS + ESS (€)	77.928	105.703	132.439	155.857	211.405	264.878	519.522	704.684	882.927

- numero di pazienti eleggibili a trattamento con dupilumab, desunti da uno studio di mercato (17);
- quote di mercato di dupilumab al terzo anno compreso, come negli altri scenari, tra il 15% e il 100%;
- pazienti trattati per CRSwNP con co-morbilità asma:
 - 50% secondo lo studio della Global Allergy and Asthma European Network (18);
 - 59% per la popolazione complessiva negli studi SINUS-24 e SINUS-52 (16);
 - 44% dai dati riferiti all'indagine di mercato sopra richiamati (17).

Per gli altri dati sono state utilizzate le stime di cui sopra e riferite al costo dei farmaci per asma grave e refrattario.

La Tabella V illustra i risultati della simulazione sui costi evitabili:

- nelle tre ipotesi di pazienti con co-morbilità asma;
- nei quattro Scenari riferiti ai costi medi annui/trattamento delle terapie alternative a dupilumab;
- con riferimento ai pazienti previsti in trattamento al terzo anno con dupilumab (dal 15% al 100% della popolazione).

Tali costi evitabili vanno da un minimo di 406 mila euro (costo medio trattamento alternativo minimo/popolazione in trattamento pari al 15% della popolazione eleggibile/incidenza della co-morbilità asma desunta dallo studio di mercato) a un massimo di 4 milioni e 49 mila euro (costo medio trattamento alternativo massimo/popolazione eleggibile del 100%/incidenza co-morbilità asma desunta da studi clinici pivotali).

Conclusioni

Il presente studio ha analizzato l'effetto economico della cross-copertura di patologie con alla base lo stesso processo infiammatorio, per le quali dupilumab ha ottenuto indicazione da parte di EMA (European Medicine Agency). Nello specifico, sono stati stimati i costi evitabili annui per effetto del trattamento con dupilumab di AD con co-morbilità asma, di CRSwNP con co-morbilità asma e di asma con co-morbilità CRSwNP. Nel primo caso, i costi evitabili annui a carico del SSN sono compresi, a seconda delle diverse ipotesi, tra 461 mila euro e 3,43 milioni di euro. La cross-copertura di CRSwNP in pazienti in trattamento per asma porterebbe a

TABELLA V - Simulazione dei costi evitabili dalla cross-copertura di CRSwNP e asma severo e refrattario

Effetti economici della cross-copertura di CRSwNP e asma (co-morbilità da GALEN – 55%) (18)	Penetrazione dupilumab (15%)	Penetrazione dupilumab (30%)	Penetrazione dupilumab (100%)
Pazienti in trattamento con CRSwNP (n° pazienti)	960	1.920	6.400
Pazienti con asma (55% dei pazienti con CRSwNP) (n° pazienti)	480	960	3.200
Pazienti con asma severo e refrattario (n° pazienti)	48	96	320
Costi annuali evitabili (Scenario Base) (€)	480.151	960.301	3.201.005
Costi annuali evitabili (Scenario A) (€)	482.218	964.435	3.214.785
Costi annuali evitabili (Scenario B) (€)	461.416	922.833	3.076.109
Costi annuali evitabili (Scenario C) (€)	514.708	1.029.416	3.431.386
Effetti economici della cross-copertura di CRSwNP e asma (co-morbilità da SINUS overall – 59%) (16)	Penetrazione dupilumab (15%)	Penetrazione dupilumab (30%)	Penetrazione dupilumab (100%)
Pazienti in trattamento con CRSwNP (n° pazienti)	960	1.920	6.400
Pazienti con asma (59% dei pazienti con CRSwNP) (n° pazienti)	566	1.133	3.776
Pazienti con asma severo e refrattario (n° pazienti)	57	113	378
Costi annuali evitabili (Scenario Base) (€)	566.578	1.133.156	3.777.186
Costi annuali evitabili (Scenario A) (€)	569.017	1.138.034	3.793.446
Costi annuali evitabili (Scenario B) (€)	544.471	1.088.943	3.629.809
Costi annuali evitabili (Scenario C) (€)	607.355	1.214.711	4.049.035
Effetti economici della cross-copertura di CRSwNP e asma (co-morbilità da Stethos – 44%) (17)	Penetrazione dupilumab (15%)	Penetrazione dupilumab (30%)	Penetrazione dupilumab (100%)
Pazienti in trattamento con CRSwNP (n° pazienti)	960	1.920	6.400
Pazienti con asma (44% dei pazienti con CRSwNP) (n° pazienti)	422	768	2.560
Pazienti con asma severo e refrattario (n° pazienti)	42	77	256
Costi annuali evitabili (Scenario Base) (€)	422.533	768.241	2.560.804
Costi annuali evitabili (Scenario A) (€)	424.352	771.548	2.571.828
Costi annuali evitabili (Scenario B) (€)	406.046	738.266	2.460.888
Costi annuali evitabili (Scenario C) (€)	452.943	823.533	2.745.109

TABELLA VI - Un quadro di sintesi sui costi evitabili generati dalla cross-copertura

Cross-coperture	Min (€)	Max (€)
Pazienti con AD cross-coperti per asma	461.416	3.431.386
Pazienti con asma cross-coperti per CRSwNP	77.928	882.927
Pazienti con CRSwNP cross-coperti per asma	406.046	4.049.035
Totale	945.391	8.363.348

un costo evitabile compreso tra i 78 mila e gli 883 mila euro all'anno. La cross-copertura di asma per effetto della futura eleggibilità a trattamento per CRSwNP genererebbe costi evitabili compresi tra 406 mila euro e 4 milioni e 49 mila euro.

La Tabella VI riporta, in un quadro sinottico, il costo annuo evitabile minimo (0,95 milioni di euro) e massimo (8,36 milioni di euro).

L'analisi si è limitata a indagare sugli effetti sostitutivi di prestazioni sanitarie alternative a dupilumab in cross-copertura (terapie per asma grave e refrattario e terapie coperte da SSN, SCS ed ESS, per CRSwNP). Non sono stati analizzati gli effetti derivanti dal diverso profilo di beneficio-rischio di dupilumab rispetto alle terapie alternative, in quanto tali analisi avrebbero richiesto un confronto indiretto. Per esempio, l'uso di SCS produce importanti effetti collaterali (i cui costi unitari sono stati stimati da un recente studio in un valore compreso tra € 1.351 e € 1.957 per pazienti, rispettivamente, con asma moderato e grave (19).

Un altro aspetto importante è che lo studio ha stimato in due casi l'effetto della cross-copertura di asma grave e refrattario, mentre non sono stati inclusi i possibili effetti su asma moderato e lieve, da cui è affetta una quota molto più rilevante di popolazione e i cui costi unitari sono, però, molto meno rilevanti. Inoltre, non vi è alcuna evidenza sull'impatto di dupilumab su asma lieve, anche se si può presumere che tale effetto ci sia, visto l'impatto sui pazienti a maggiore severità.

Va anche sottolineato che il principale costo evitabile è rappresentato dalla terapia biologica in cross-copertura. Sono state effettuate assunzioni su tutti i farmaci: per esempio, per omalizumab in tre dei quattro Scenari si è inserito il dosaggio di 450 mg al mese, desunto da RCP, dosaggio che potrebbe essere sostanzialmente diverso (più alto o più basso), se consideriamo dati reali di peso medio e immunoglobuline medie dei pazienti con asma allergico in Italia. Il dosaggio per benralizumab è più alto il primo anno e più basso dal secondo anno in poi. Nella valutazione del costo medio annuo per paziente si è tenuto conto di tali differenze di dosaggio. Inoltre, i dati regionali di prezzo desunti dai siti della Regione Piemonte, Campania e Calabria sono gli ultimi accessibili e potrebbero avere subito variazioni rispetto a quanto utilizzato nel presente paper.

Ai dati di questa analisi, che ha adottato la prospettiva del SSN, si aggiungono i costi a carico dei pazienti: per esempio, i pazienti affetti da CRSwNP utilizzano corticosteroidi topici che non sono coperti dal SSN. A questo si aggiunge che i pazienti

con AD potrebbero avere forme lievi/moderate di asma: in questa sede si è scelto di analizzare gli effetti indiretti sui pazienti target di farmaci più costosi, ma l'effetto complessivo della cross-copertura potrebbe essere maggiore.

Nonostante tali limiti e le ipotesi sottostanti, si tratta di uno studio che poggia sulle migliori evidenze disponibili per l'Italia e che affronta un tema potenzialmente molto rilevante in futuro per i soggetti che valutano i nuovi farmaci, i policy maker e i pagatori, tema che, a oggi, non ha ricevuto un sufficiente interesse da parte della ricerca economica.

Acknowledgments

We thank Michele Barletta (Sanofi S.p.a. Milano) for his support in conducting this research.

Disclosures

Conflict of interest: CJ and WC have received fees from Sanofi for the participation in Advisory Boards and Conferences.

Financial support: CJ and WC have received an unconditional grant from Sanofi to carry out this analysis. MPD, FC and FF are employed by Sanofi S.p.a.

Bibliografia

- Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Segú-Tolsa JL, Trapero-Bertran M. Price Models for Multi-indication Drugs: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020;18(1):47-56.
- Jommi C, Minghetti P. Pharmaceutical Pricing Policies in Italy, in Zaheer-Ud-Din Babar (ed.), *Pharmaceutical Prices in the 21st Century* 2015. Springer, London: 131-51.
- www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=64124 ultima data di accesso 13/3/2020.
- de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *J Dermatol*. 2018;178(5):1083-101 (CAFÉ).
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids: a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-303 (CHRONOS).
- Pedrini A, Rossi E, Calabria S, et al. Current Management of Severe Refractory Asthma in Italy: Analysis of Real-World Data. *GRHTA*. 2017;4(1):e216-20.
- Regione Emilia Romagna: Doc PTR n. 288. Maggio 2016. Decreto con Determina n. 9658 del 20/06/2016.
- Regione Piemonte: <http://www.scr.piemonte.it/cms/acquisti-forniture-e-servizi/convenzioni/convenzioni-attive/2190-fornitura-di-farmaci-ed-emoderivati-e-servizi-connessi-per-le-aziende-del-servizio-sanitario-regionale-e-dellazienda-usl-valle-daosta-gara-06-2018-aggiornamento-al-nono-appalto-specifico.html>, ultima data di accesso 8/6/2020 (aggiornamento al 24/12/2019). Regione Campania: <http://www.soresa.it/pa/Pagine/Anagrafe/Farmaci-Emoderivati.aspx?Folder=Anagrafiche> e Schede Prodotti/Farmaci ed Emoderivati/2019, ultima data di accesso 8/6/2020 (aggiornamento al 5/12/2019); Regione Calabria: <https://www.regione.calabria.it/website/portaltemplates/view/view.cfm?14500&14500>, ultima data di accesso 8/6/2020 (aggiornamento al 27/2/2020).

9. Regione Emilia Romagna: Doc PTR n. 304. Novembre 2017. Recepto con Determina n. 20720 del 21 dicembre 2017.
10. Regione Veneto, Decreto n. 54 del 9 aprile 2018 “Linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell’asma grave non controllato”.
11. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737-48.
12. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *Engl J Med.* 2018;378(26):2475-85.
13. Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1462-8.
14. Aifa, Monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e regionale. Gennaio-Dicembre 2018 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/monitoraggio-spesa-farmaceutica>, data ultimo accesso 17/5/2019).
15. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012.
16. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1618.
17. Studio Stethos – Data on file.
18. Khan A, Vandeplass G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology.* 2019;57(1):32-42.
19. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *WAO Journal.* 2019;12:29-35.