

Analisi di costo-efficacia di nirmatrelvir/ritonavir in pazienti adulti ad alto rischio di progressione a COVID-19 severo

Carolina Moreno¹, Andrea Aiello¹, Roberto Di Virgilio², Valentina Mazzotta³ , Andrea Antinori³

¹PharmaLex Italy SpA, Milano - Italy

²Pfizer Italia, Roma - Italy

³National Institute for Infectious Diseases L. Spallanzani, IRCCS, Roma - Italy

Cost-effectiveness analysis of nirmatrelvir/ritonavir in adult patients at high risk of progressing to severe covid-19

Objective: This study aimed to estimate the cost-effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r) versus the standard of care (SoC) for patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) at high risk for progression to severe illness from the perspective of the Italian National Health Service.

Methods: A cost-effectiveness model was developed using a closed cohort of 1,000 infected patients. It employed a short-term decision tree (1 year) followed by a lifetime 2-state Markov model (alive and dead). The short-term decision tree captured costs and outcomes associated with the primary infection and healthcare utilization; survivors of the short-term decision tree were followed until death to calculate Italian quality-adjusted life years (QALYs), adjusted in the short-term for survivors to mechanical ventilation. Baseline hospitalization rate and NMV/r effectiveness were sourced from the Istituto Superiore di Sanità (ISS) and the randomized clinical trial Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients (EPIC-HR), respectively. Other inputs were given by previous COVID-19 studies and publicly available sources. Sensitivity analyses were conducted for all model inputs to test the robustness of the results of the model.

Results: NMV/r presented an advantageous cost-effectiveness ratio of 2,237 €/QALY, compared to the SoC, in the long-term horizon (30 years). Results were most sensitive to baseline risk of hospitalization and NMV/r treatment effectiveness parameters. The probabilistic analysis indicated that NMV/r has a 100% probability of being cost-effective at a 33,004 € willingness-to-pay threshold.

Conclusions: From the Italian National Health Service perspective, NMV/r is cost-effective compared to the standard of care for patients at high risk for severe COVID-19.

Keywords: Cost-effectiveness analysis, Cost-utility analysis, COVID-19, Italy, nirmatrelvir/ritonavir

Introduzione

La malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) provocata dal Coronavirus-2, agente eziologico della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), diffondendosi rapidamente in tutto il mondo ha portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel marzo 2020 a dichiarare uno stato di emergenza sanitaria internazionale e l'inizio di una pandemia (1-3), generando

un netto incremento di morbilità e mortalità, una notevole pressione sui Sistemi Sanitari Nazionali in tutto il mondo e un notevole impatto sanitario, economico e sociale sulla vita dei cittadini. Ciò ha evidenziato la necessità di terapie prontamente accessibili, capaci di limitare l'evoluzione della malattia verso le sue forme più severe, limitando la conseguente richiesta di ospedalizzazione, fino all'assistenza in terapia intensiva con ventilazione meccanica (VM). Il farmaco nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r), approvato e rimborsato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in data 20/12/2023 (Gazzetta Ufficiale n. 296) (4) è un antivirale orale inibitore della proteasi di SARS-CoV-2, indicato per il trattamento del COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a elevato rischio di progressione verso una forma severa della malattia (5). Questo rischio elevato è determinato dalla presenza di almeno uno dei fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa, come identificato da AIFA (6). L'efficacia e la sicurezza di NMV/r sono state dimostrate nello

Received: November 29, 2024

Accepted: May 30, 2025

Published online: July 17, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Carolina Moreno

email: carolina.moreno@pharmalex.com



studio clinico EPIC-HR (NCT04960202) di fase II/III, randomizzato, in doppio cieco, condotto in pazienti con COVID-19 da lieve a moderato, non ospedalizzati, a rischio di progressione a malattia severa, non precedentemente immunizzati, nel periodo di prevalenza della variante Delta. Lo studio di fase II/III, nella popolazione che è andata incontro a ospedalizzazione correlata a COVID-19 o a decesso per ogni causa fino al giorno 28 (0,92% dei pazienti nel gruppo NMV/r; 6,47% dei pazienti nel gruppo placebo), ha mostrato come la somministrazione precoce del farmaco abbia determinato una riduzione del rischio di ospedalizzazione e di decesso al 28° giorno, se assunto entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, pari a circa l'86% ($p < 0,001$) (5). Sebbene NMV/r si sia dimostrato altamente efficace nel prevenire gli esiti di COVID-19 e le Linee Guida/raccomandazioni internazionali o locali abbiano nel tempo confermato la raccomandazione all'utilizzo di NMV/r (2,7), a oggi i dati farmaco-economici di NMV/r nel contesto italiano sono ancora limitati.

L'obiettivo di questo studio è analizzare la costo-efficacia di NMV/r vs Standard of Care (SoC) in pazienti adulti ad alto rischio di progressione a COVID-19 severo, con prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

Metodi

Struttura dei modelli

È stata sviluppata un'analisi farmaco-economica nel contesto italiano, per valutare i costi, gli esiti clinici e la sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita (QoL) associati a NMV/r, somministrato entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi, per via orale, ogni 12 ore per 5 giorni, rispetto all'attuale SoC. La popolazione considerata per l'analisi fa riferimento ai criteri di eleggibilità dettati da AIFA: pazienti non ospedalizzati a causa di COVID-19, affetti da una forma di grado lieve-moderato e con un fattore di rischio associato all'evoluzione in malattia severa (come indicato dal Piano Terapeutico di AIFA) (6). Per SoC si intende la prescrizione di un trattamento esclusivamente sintomatico (per esempio, paracetamolo o FANS in caso di febbre o di dolori articolari o muscolari, a meno che non esista una chiara controindicazione all'uso), in accordo con le raccomandazioni del Ministero della Salute (8). La struttura del modello utilizzato è un modello ibrido composto da un albero decisionale e da un modello Markov. L'uso di un albero decisionale nell'analisi è giustificato dalla necessità di modellizzare in modo chiaro ed efficace i costi e gli esiti del trattamento con nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r) nel breve termine, data la durata del trattamento (5 giorni). Questo approccio permette di valutare con precisione la riduzione delle ospedalizzazioni e l'impatto economico del trattamento, integrando successivamente un modello Markov per stimare gli effetti a lungo termine sulla QoL e sulla mortalità. La scelta è coerente con altre valutazioni economiche sviluppate per valutare la costo-efficacia dei trattamenti del COVID-19 (9-12).

La presente analisi è stata sviluppata utilizzando un modello statico su una coorte chiusa di 1.000 individui positivi al SARS-CoV-2 (*close cohort*), ad alto rischio, sintomatici e con un tasso di trattamento del 100%. L'analisi si basa su due modelli sequenziali: 1) un albero decisionale a

breve termine (*short-term module*) seguito da 2) un modello di Markov su un orizzonte temporale *lifetime* di 30 anni (*lifetime module*) (Fig. 1).

Il modello ad albero decisionale ha la durata di un anno con cicli giornalieri e valuta giornalmente le conseguenze derivanti dal COVID-19, analizzando la presenza o meno di sintomi, la gravità della malattia (lieve-moderata o grave), il trattamento ambulatoriale, il tasso di ospedalizzazioni e il decesso in pazienti a rischio aumentato di un'evoluzione severa. Dal momento che il modello non opera a livello di singolo paziente, nello *short-term module* vengono interconnessi due alberi decisionali secondari (ambulatoriale e ospedaliero) per valutare i costi medi ponderati e le implicazioni sulla QoL dei pazienti. Il modello di Markov si articola su un orizzonte temporale *lifetime* di 30 anni (*lifetime module*) e consiste in un modello a due stati (vivi o deceduti) che viene eseguito su un ciclo annuale. Nel modello di Markov, l'obiettivo è valutare i costi e le conseguenze dei pazienti che sono sopravvissuti al COVID-19. Gli individui che sono sopravvissuti allo *short-term module* sono associati a costi e a conseguenze caratteristiche della popolazione generale in entrambi i bracci. I pazienti che sopravvivono alla VM subiscono un aumento del tasso di mortalità e della disutilità annuale nei successivi 5 anni. È stato applicato un tasso di sconto del 3% a costi ed esiti (13).

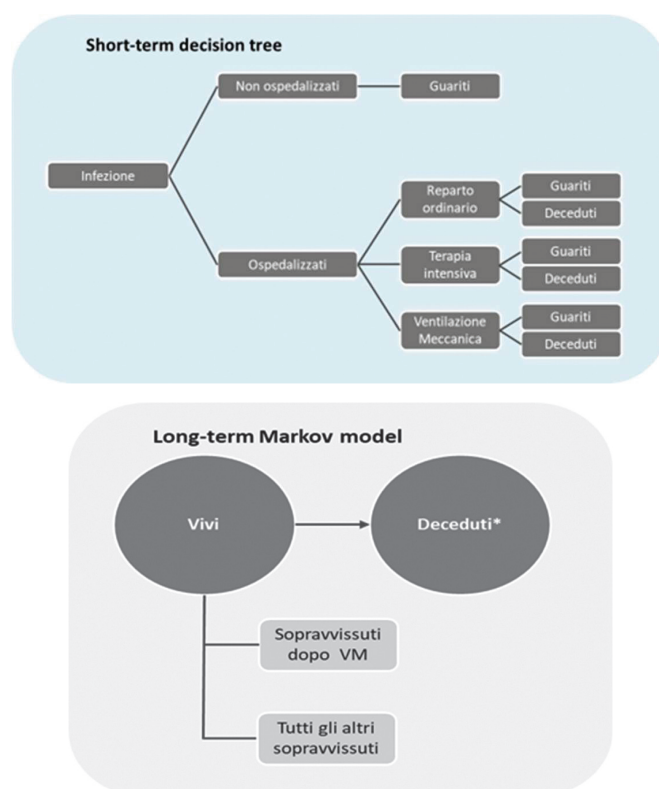


FIGURA 1 - Struttura del modello. *Decesso riconducibile alla mortalità della popolazione generale. Abbreviazioni: VM: ventilazione meccanica.

Dati clinici impiegati nel modello

I parametri di efficacia relativi al trattamento con NMV/r sono ricavati dallo studio EPIC-HR (NCT04960202), studio randomizzato, in doppio cieco, condotto in pazienti non precedentemente immunizzati, nel periodo di prevalenza della variante Delta, in cui la somministrazione di NMV/r ha determinato sia una riduzione del rischio di ospedalizzazione pari a circa l'86% ($p < 0,001$) (dato valido per i pazienti che hanno assunto il farmaco entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi) (Tab. 1) (5) che una riduzione del 20% dei giorni con sintomi per i pazienti ad alto rischio (14).

Dati epidemiologici impiegati nel modello

I dati epidemiologici impiegati nel modello sono riportati nella Tabella 1. I dati di incidenza della malattia sono stati ricavati dalle pubblicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dalla letteratura scientifica (15). I criteri di eleggibilità dettati da

AIFA fanno riferimento alla possibilità di prescrivere l'antivirale a un paziente: non ospedalizzato a causa di COVID-19, con una forma di grado lieve-moderato e con un fattore di rischio associato all'evoluzione in malattia severa come indicato dal Piano Terapeutico di AIFA (6). I dati dell'ISS raccolgono i pazienti in cluster di 10 anni e pertanto si è deciso di utilizzare l'età ≥ 70 anni come proxy per valutare l'evoluzione della malattia sia nei pazienti di età ≥ 65 anni anche in assenza di altre comorbidità che in quelli ≤ 65 anni che presentano comunque fattori di rischio legati a comorbidità. I dati epidemiologici inclusi nel modello sono: i) il tasso di ospedalizzazione del 13% e ii) il tasso di mortalità del 9,3%. Ogni decorso ospedaliero è stato associato a una specifica durata di degenza e a un rischio di mortalità. Per i pazienti dimessi vivi dopo VM, si considera una maggiore probabilità di morte a cinque anni (hazard ratio di 1,33) e una diminuzione della QoL (-0,13 nel primo anno e -0,04 negli anni da 2 a 5) (16). Infine, i dati di mortalità sono stati integrati con i valori della popolazione italiana (17).

TABELLA 1 - Dati epidemiologici e di efficacia utilizzati nel modello

Descrizione	Dati Input	Errore Standard	Distribuzione PSA	Fonte
Età	70 anni	N/D	N/D	Experts' opinion
Proporzione di pazienti ospedalizzati ad alto rischio	13,00%	0,65%	Beta	Dati ISS (Periodo di riferimento: 1° gennaio 2023 – 31 dicembre 2023) (15)
Proporzione di pazienti ospedalizzati ad alto rischio deceduti	9,30%	0,47%	Beta	Dati ISS (Periodo di riferimento: 1° gennaio 2023 – 31 dicembre 2023) (15)
Proporzione di pazienti non ospedalizzati ad alto rischio deceduti	4,60%	0,23%	Beta	Minnai et al., 2022 (18)
Parametri della sintomatologia				
Percentuale COVID-19 lieve/moderato nei pazienti non ospedalizzati	100,00%	N/D	N/D	Si assume che il trattamento venga somministrato solo nei pazienti con COVID-19 lieve/moderato nei casi non ospedalizzati (6)
Giorni con sintomi nei pazienti ad alto rischio con COVID-19 lieve/moderato non ospedalizzati	6,90 giorni	0,34 giorni	Gamma	Menni et al., 2022 (19)
Parametri del trattamento ospedaliero				
Proporzione dei pazienti che richiedono un ricovero in terapia intensiva	40,14%	2,01 %	Beta	Foglia et al., 2022 (20)
Proporzione dei pazienti che richiedono VM	9,96%	0,50%	Beta	Foglia et al., 2022 (20)
Parametri di efficacia di nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r)				
Ricovero per qualsiasi causa correlato a COVID-19 fino al giorno 28: riduzione del rischio relativo	86,00% ($p < 0,001$)	4,29%	Beta	(5)

Abbreviazioni: PSA: analisi di sensibilità probabilistica; N/D: non disponibile; VM: ventilazione meccanica.

Dati di utilità

Nella Tabella 2 vengono riportati i valori di utilità e di disutilità impiegati nel modello. Dal momento che i dati di utilità dello studio EPIC-HR non sono ancora disponibili, sono stati utilizzati dati pubblicati in letteratura. Infatti, è

stata identificata un'utilità media di base per la popolazione generale pari a 0,857 (21,22) alla quale sono stati applicati decrementi per utilità/disutilità in base al verificarsi di un determinato evento (per esempio, ospedalizzazione, ospedalizzazione con VM ecc.) (12,16,23). I dati di utilità sono stati, quindi, utilizzati per la stima dei QALY.

TABELLA 2 - Utilità per stato di salute

Parametro	Valore utilità/disutilità (Dati Input)	Errore Standard	Distribuzione PSA	Fonte
Baseline, media della popolazione (utilità)	0,85	0,042	Beta	Ara R, Brazier JE. 2011 (21,22)
Infezione sintomatica (disutilità per giorno)	-0,29	0,007	Beta	Goswami H, et al, 2023 (12); Sandmann FG, et al, 2021 (23)
Ricovero ordinario (disutilità per caso)	-0,64	0,009	Beta	
Ricovero in terapia intensiva senza VM (disutilità per caso)	-0,57	0,009	Beta	
Ricovero in terapia intensiva con VM (disutilità per caso)	-0,85	0,042	Beta	
Disutilità annuale post-UTI-VM (primo anno)	-0,13	0,007	Beta	Sheinson et al. 2021 (16)
Disutilità annuale post-UTI-VM (da 2 a 5 anni)	-0,04	0,002	Beta	

Abbreviazioni: PSA: analisi di sensibilità probabilistica; UTI: unità di terapia intensiva; VM: ventilazione meccanica.

Dati di costo impiegati nel modello

Nell'analisi sono stati inclusi i seguenti costi sanitari diretti: i) costo di acquisizione del farmaco; ii) costo delle prestazioni ambulatoriali; iii) costo delle ospedalizzazioni; iv) costo della riabilitazione. I principali input di costo sono riportati nella Tabella 3.

La presente analisi è stata condotta utilizzando il prezzo ex-factory al netto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti negoziati obbligatori per le strutture pubbliche del SSN. Secondo l'indicazione approvata, NMV/r viene somministrato a una dose di 300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg), assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. Il costo per ciclo di trattamento è stato quindi calcolato considerando il consumo di una singola confezione. Il costo di somministrazione del trattamento con NMV/r non è stato incluso nell'analisi in quanto il farmaco viene assunto per via orale dal paziente a domicilio. Anche il costo di trattamento con lo SoC in regime ambulatoriale, definito come nessun trattamento antivirale e nessuna somministrazione di anticorpi monoclonali per COVID-19, è stato valorizzato a 0,00 €. Il consumo delle risorse è stato ricavato dalla letteratura pubblicata e validato da clinici esperti nella gestione della malattia (20). Il costo delle prestazioni ambulatoriali include due visite mediche dal medico di medicina generale e si stima che il 5% dei pazienti effettui anche una visita infettivologica (24). Tali risorse

sono state valorizzate utilizzando il Tariffario Nazionale di Assistenza Specialistica e Ambulatoriale, vigente fino a dicembre 2024 (25). In entrambi i bracci del modello, agli individui che sono sopravvissuti al *short-term module* viene attribuito un costo sanitario pro-capite annuo di 2.466,18 € (26). I costi di gestione degli eventi avversi non sono stati inclusi nell'analisi, in maniera analoga allo studio condotto negli Stati Uniti, perché avevano un impatto estremamente limitato sui costi (11).

Analisi di sensibilità

Per testare la robustezza dei risultati sono state condotte due tipologie di analisi di sensibilità: un'analisi di sensibilità deterministica (DSA) e un'analisi di sensibilità probabilistica (PSA). La DSA ha fatto variare i singoli parametri di un ±20%, mentre la PSA ha fatto variare simultaneamente tutti i parametri rilevanti secondo il metodo Monte-Carlo (1.000 simulazioni). Nel modello sono riportati gli errori standard da letteratura e, quando questi non erano presenti, è stato assunto un errore standard pari al 5% del valore medio per costruire una distribuzione plausibile nell'ambito dell'analisi probabilistica. Si evidenzia, inoltre, che, dal momento che è stato utilizzato per NMV/r il prezzo al netto dello sconto confidenziale e che questo non può essere pubblico, nella Tabella 3 si è riportato il prezzo EXF ufficiale al netto delle riduzioni obbligatorie di legge (-5%; -5%) e non disponibile (N/D) in riferimento all'errore standard. Le altre variabili



TABELLA 3 - Costi diretti sanitari inclusi nell'analisi

Descrizione dei costi diretti sanitari	Valore (Dati Input)	Errore Standard	Distribuzione PSA	Fonte
Costo acquisizione farmaci				
NMV/r	1.206,01 €	N/D	Gamma	Prezzo EXF netto* GU n. 296 del 20/12/2023 (4)
SoC	0,00 €	–	–	–
Costo prestazioni ambulatoriali				
Numero di visite dal medico di medicina generale	1,00	0,05	Gamma	Experts' opinion
Numero di visite specialistiche	1,00	0,05	Gamma	Experts' opinion
Visita dal medico di medicina generale	20,66 €	1,03 €	Gamma	Tariffario Nazionale di assistenza specialistica e ambulatoriale vigente fino a dicembre 2024 Codice 89.7 (25)
Visita specialistica infettivologica	20,66 €	1,03 €	Gamma	Tariffario Nazionale di assistenza specialistica e ambulatoriale vigente fino a dicembre 2024 Codice 89.7 (25)
Costo di ospedalizzazione (per giornata di degenza)				
Durata di degenza media in Area Medica/reparto ordinario	12,16 giorni	0,61	Gamma	Foglia et al., 2022 (20)
Durata di degenza media in terapia intensiva senza VM	11,39 giorni	0,57	Gamma	Foglia et al., 2022 (20)
Durata di degenza media in terapia intensiva con VM	11,31 giorni	0,57	Gamma	Foglia et al., 2022 (20)
Area Medica/reparto ordinario	475,86 €	23,79 €	Gamma	Foglia et al., 2022 (20)
Terapia intensiva senza VM	700,20 €	35,01 €	Gamma	Foglia et al., 2022 (20)
Terapia intensiva con VM	1.401,65 €	70,08 €	Gamma	Foglia et al., 2022 (20)
Costo della riabilitazione				
Costo medio post-dimissione (riabilitazione)	2.331,00 €	116,55 €	Gamma	Foglia et al., 2022 (20)
Costo sanitario pro-capite				
Costo sanitario annuo	2.466,18 €	123,30 €	Gamma	ISTAT (26)

Abbreviazione: VM: ventilazione meccanica; N/D: non disponibile; EXF: ex-factory.
*Comprende le riduzioni obbligatorie di legge Determinazione AIFA 3 luglio 2006 (-5%; -5%) e non lo sconto applicato alle strutture pubbliche del SSN italiano negoziato con AIFA, data la confidenzialità dell'accordo negoziale.

per le quali si riporta N/D sono quelle i cui valori non erano disponibili e/o non sono stati fatti variare nell'analisi di sensibilità.

Soglia di accettabilità

Tutte le analisi hanno confrontato i rapporti di costo-efficacia incrementale (ICER) vs una soglia di accettabilità di 33.004 €/QALY (27).

Risultati

Risultati del caso base

I risultati dell'analisi di base mostrano che NMV/r ha un profilo farmaco-economico favorevole rispetto allo SoC. Nella simulazione dello *short-term module* (orizzonte temporale 1 anno), NMV/r genera meno ospedalizzazioni, ricoveri in terapia intensiva e decessi a lungo termine (Tab. 4).

Su un orizzonte temporale di 30 anni, NMV/r produce vs SoC un incremento dell'efficacia pari a +0,46 QALY a un costo aggiuntivo di 1.024 € per paziente. Questo equivale a un ICER di 2.237 €/QALY, ben al di sotto della soglia di accettabilità considerata (33.004 €/QALY) (Tab. 5) (27).

TABELLA 4 - Benefici clinici su 1.000 casi incidenti (Short-Term Module, Orizzonte Temporale 1 Anno)

	NMV/r	SoC	Differenza
Ospedalizzazione	18	130	-112
Ospedalizzazione in terapia intensiva	7	52	-45
Decessi	6,7	52,2	-46

TABELLA 5 - Caso Base – Long-Term Module (Orizzonte Temporale 30 Anni)

	Costi totali* (€)	QALY totali	Costi incrementali (€)	QALY incrementali	ICER
NMV/r	30.729 €	10,34	–	–	–
SoC	29.705 €	9,89	1.024 €	0,46	2.237 €/QALY

*Include costi di trattamento, prestazioni ambulatoriali e ospedalizzazioni.

Analisi di sensibilità

I risultati della DSA confermano quanto emerso nel caso base (Fig. 2), dimostrando come le variazioni dei parametri più rilevanti non modifichino l'esito della valutazione economica: NMV/r rimane infatti sempre costo-efficace rispetto a SoC.

I risultati della PSA sono rappresentati nelle Figure 3 e 4, in cui gli outcome delle analisi sono così rappresentati:

i) diagramma *scatter plot*, in cui nell'ordinata sono riportate le differenze in costi e in ascissa le differenze in QALY; ii) curva di accettabilità che indica la probabilità ottenuta da NMV/r di essere costo-efficace rispetto a SoC alla soglia di accettabilità di 33.004 €/QALY (27). I risultati ottenuti mostrano un minimo grado di incertezza dei risultati, che infatti si concentrano nel quadrante dell'efficacia incrementale, in cui NMV/r è più efficace rispetto a SoC (Fig. 3). Il risultato dell'analisi di costo-efficacia di NMV/r rispetto a SoC ha una probabilità del 100% di collocarsi al di sotto della soglia di 33.004 €/QALY (Fig. 4).

Discussione

La presente analisi è la prima valutazione farmaco-economica italiana versus SoC relativa all'utilizzo di NMV/r nel trattamento del COVID-19 lieve-moderato, somministrato per via orale entro 5 giorni dalla comparsa dei sintomi, in una popolazione di adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a elevato rischio di progressione verso una malattia severa. I risultati dell'analisi dimostrano che l'incremento complessivo degli esiti sanitari è principalmente attribuibile alla riduzione del numero di ospedalizzazioni, grazie all'elevata efficacia di NMV/r nel diminuire il tasso di ricovero. Questa riduzione si è tradotta anche in significativi risparmi sanitari, considerando l'elevata onerosità delle ospedalizzazioni per COVID-19, spesso caratterizzate da elevata gravità, da lunghe degenze, qualora necessario, dall'uso della VM e dall'utilizzo delle risorse sanitarie ambulatoriali anche a lungo termine, favorendo una maggiore efficienza nell'impiego delle risorse sanitarie, oltre che una riduzione dei decessi. Nell'analisi del caso base (prospettiva del SSN) NMV/r è risultato costo-efficace rispetto a SoC (ICER < 33.004 €/QALY) nel *long-term module* (30 anni). L'affidabilità e la solidità dei risultati del caso base sono stati confermati dai risultati delle analisi di sensibilità



FIGURA 2 - Risultati dell'analisi di sensibilità deterministica - diagramma tornado - NMV/r versus SoC (long-term module). Abbreviazioni: HR: hazard ratio; ICER: incremental cost effectiveness ratio; UTI: unità di terapia intensiva; VM: ventilazione meccanica.



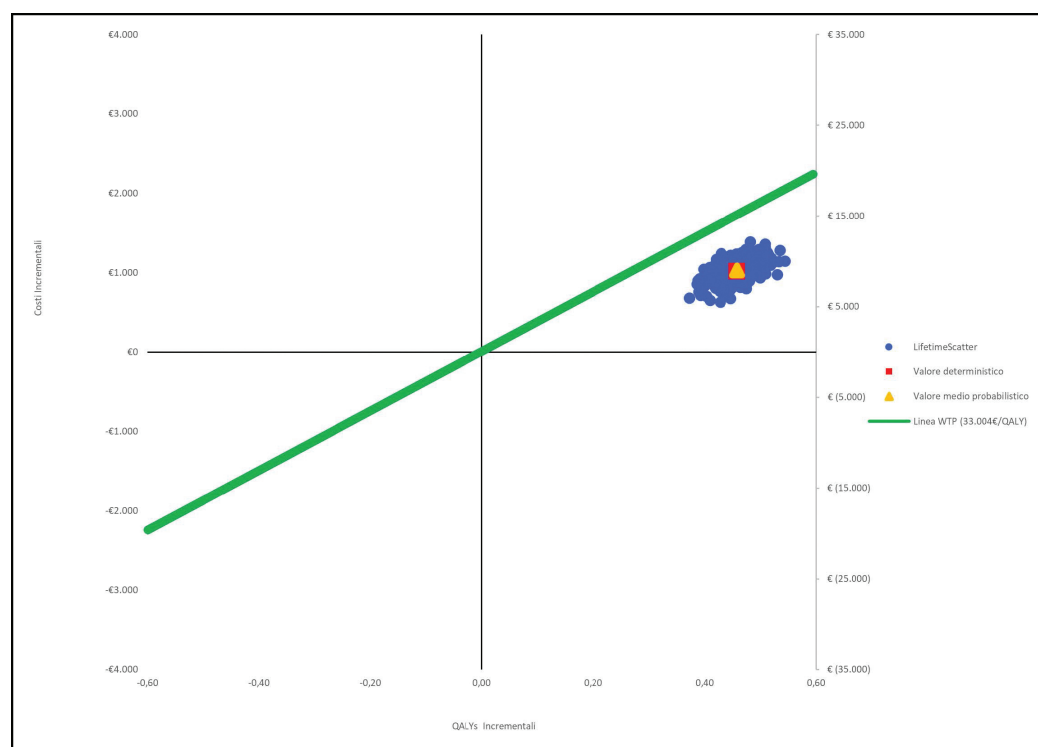


FIGURA 3 - Analisi di sensibilità probabilistica - diagramma scatter plot NMV/r versus SoC (*long-term module*). Abbreviazioni: QALY: quality-adjusted life year; WTP: willingness-to-pay threshold.



FIGURA 4 - Analisi di sensibilità probabilistica - curva di accettabilità NMV/r versus SoC (*long-term module*). Abbreviazioni: WTP: willingness-to-pay threshold.

deterministiche e probabilistiche. Il risultato del caso base della presente analisi è simile a quanto stimato in altri lavori, con differenze negli esiti che sono dovute principalmente al tasso di ospedalizzazione al basale e alla stima dell'efficacia nel modello.

Il presente studio ha due limiti principali. Un primo limite riguarda la scelta del comparatore, in quanto, a oggi, oltre a NMV/r, è rimborsato anche remdesivir per due indicazioni di trattamento (trattamento per pazienti ospedalizzati e trattamento precoce) (28). La seconda indicazione, in particolare, fatta eccezione per l'estensione anche nella popolazione

pediatrica, è sovrapponibile, come popolazione target, all'indicazione di NMV/r.

In assenza di un confronto diretto sui costi diretti sanitari complessivi associati alle due terapie, remdesivir presenta un costo terapia superiore di circa un quarto rispetto a NMV/r, 1.660,60 € vs 1.206,01 € (29), suggerendo che, qualora si considerino i soli costi di acquisizione del farmaco, NMV/r risulta finanziariamente più conveniente per il SSN.

Nonostante il vantaggio economico si è deciso di non utilizzare remdesivir come comparatore nell'analisi, in quanto sussistono diverse ragioni metodologiche:

i) non esistono trial clinici diretti che confrontino l'efficacia e la sicurezza di NMV/r con quelle di remdesivir; ii) la presenza di studi open-label od osservazionali è soggetta a *bias* e a confondenti non completamente controllati, aumentando l'incertezza dei risultati dei confronti indiretti; iii) i dati real-world disponibili per i due farmaci sono caratterizzati dall'estrema eterogeneità delle popolazioni e dei contesti, influenzati da varianti differenziate, stato vaccinale e comorbidità; iv) la diversa via di somministrazione tra i trattamenti comporta una diversa gestione del paziente. Infatti, la modalità di somministrazione endovenosa di remdesivir ne limita l'utilizzo principalmente al setting ospedaliero, rendendo NMV/r una scelta più pratica nel setting ambulatoriale e domiciliare (30). Questi *bias* e l'eterogeneità delle popolazioni e dei contesti rendono difficili e molto incerti i risultati di un'eventuale comparazione indiretta, così come indicato dall'unica network meta-analysis (NMA) disponibile e presente in letteratura (30).

Il secondo limite è rappresentato dalla scelta del tasso di ospedalizzazione. Questo è infatti un parametro con un impatto significativo sui risultati dell'analisi, che è stato ricavato utilizzando i dati più recenti disponibili nel contesto italiano. Questi dati sono stati ricavati dai rapporti dell'ISS relativi al periodo gennaio-dicembre 2023 (15). Le conclusioni di questa analisi potrebbero variare qualora si utilizzassero dati relativi all'efficacia, all'ospedalizzazione e al rischio di mortalità specifici per diversi sottogruppi di età. Tuttavia, si evidenzia che i risultati, nelle analisi di sensibilità, si sono dimostrati robusti rispetto alle variazioni nei tassi di ospedalizzazione e di mortalità e nell'efficacia del trattamento.

Infine, a causa delle limitate evidenze economico-sanitarie e della complessità di un'analisi di questo tipo, l'analisi non tiene conto del rischio di reinfezione nonostante le evidenze esistenti (11). Inoltre, da un confronto con il precedente lavoro di Carlson et al., 2024 (11), si possono evincere alcune differenze che emergono principalmente dalla comparazione delle due PSA. La presente analisi, infatti, oltre ad aver considerato un diverso tasso di ospedalizzazione, non ha preso in esame gli outcome e i costi post-COVID-19; inoltre, avendo sviluppato un'analisi con prospettiva del SSN, non sono stati inclusi i costi indiretti legati alla perdita di produttività dei pazienti affetti da COVID-19. Questi elementi si traducono, nella PSA, in una minore dispersione dei risultati delle simulazioni ($n = 1.000$).

Conclusioni

In conclusione, l'analisi rivela che NMV/r offre un profilo farmaco-economico vantaggioso rispetto al trattamento con SoC per pazienti adulti con COVID-19 di grado lieve-moderato, non ospedalizzati, e con almeno uno tra i fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa. Nell'analisi a lungo termine (30 anni), NMV/r mostra benefici significativi, con un ICER ben al di sotto della soglia di accettabilità. Questi risultati evidenziano il vantaggio economico e clinico di NMV/r, suggerendo che rappresenta una scelta efficace ed economicamente conveniente per il SSN.

Disclosures

Conflict of interest: Carolina Moreno and Andrea Aiello declare they have no conflict of interest related to this article. They are employee of PharmaLex Italy S.p.A. Valentina Mazzotta and Andrea Antinori declare they have no conflict of interest related to this article. Andrea Antinori has served as a paid consultant to Astra Zeneca, Gilead Sciences, GSK, Janssen-Cilag, Merck, Moderna, Pfizer, and ViiV Healthcare and received research funding through the National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani IRCCS from Astra Zeneca, Gilead Sciences and ViiV Healthcare. Roberto Di Virgilio is a Pfizer employee and contributed to the work in accordance with ICMJE Author.

Financial support: This study was financed from Pfizer.

Bibliografia

1. Parasher A. COVID-19: current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-320. [CrossRef PubMed](#)
2. Guideline Therapeutics and COVID-19: living guideline (who.int) - WHO. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 2023. [Online](#). (Accessed November 2024)
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al; Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544. [CrossRef PubMed](#)
4. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano Paxlovid. *Gazzetta Ufficiale* n. 296 del 20/12/2023. [Online](#) (Accessed November 2024)
5. EMA. Paxlovid Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#). (Accessed November 2024)
6. AIFA. Uso degli antivirali per COVID-19. [Online](#). (Accessed November 2024)
7. NIH- Coronavirus Disease. COVID. 2019 Treatment Guidelines. [Online](#) (Accessed November 2024)
8. Ministero della Salute. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 2021. [Online](#). (Accessed November 2024)
9. Aldeven MKM, Rappe CG, et al. Cost-effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir in high-risk Swedish adults including post-acute COVID syndrome (PACS) from a societal perspective ISPOR Poster EE337. 2023. [Online](#) (Accessed November 2024).
10. Institute for Clinical and Economic Review. Yeung K. Special Assessment of Outpatient Treatments for COVID-19; Final Evidence Report. [Online](#) (Accessed November 2024)
11. Carlson J, Foos V, Kasle A, et al. Cost-Effectiveness of Oral Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients at High Risk for Progression to Severe COVID-19 in the United States. *Value Health*. 2024;27(2):164-172. [CrossRef PubMed](#)
12. Goswami H, Alsumali A, Jiang Y, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Molnupiravir Versus Best Supportive Care for the Treatment of Outpatient COVID-19 in Adults in the US. *PharmacoEconomics*. 2022;40(7):699-714. [CrossRef PubMed](#)
13. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2013;11(2):83-93. [CrossRef](#)
14. Pfizer data on file EPIC HR Clinical Study Report (CSR) release 05 Jan 2022 - Data onfile.
15. Covid Stat. Dati dall'Istituto Superiore di Sanità. [Online](#) (Accessed November 2024)

16. Sheinson D, Dang J, Shah A, Meng Y, Elsea D, Kowal S. A Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalized Patients in the United States. *Adv Ther.* 2021;38(4):1811-1831. [CrossRef PubMed](#)
17. ISTAT. Tavole di mortalità della popolazione residente: Italia. [Online](#) (Accessed November 2024)
18. Minnai F, De Bellis G, Dragani TA, Colombo F. COVID-19 mortality in Italy varies by patient age, sex and pandemic wave. *Sci Rep.* 2022;12(1):4604. [CrossRef PubMed](#)
19. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618-1624. [CrossRef PubMed](#)
20. Foglia E, Ferrario L, Schettini F, Pagani MB, Dalla Bona M, Porazzi E. COVID-19 and hospital management costs: the Italian experience. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):991. [CrossRef PubMed](#)
21. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health.* 2011;14(4):539-545. [CrossRef PubMed](#)
22. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ.* 2019;20(2):205-216. [CrossRef PubMed](#)
23. Sandmann FG, Davies NG, Vassall A, et al; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. The potential health and economic value of SARS-CoV-2 vaccination alongside physical distancing in the UK: a transmission model-based future scenario analysis and economic evaluation. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):962-974. [CrossRef PubMed](#)
24. IQVIA. Dati di Mercato. Data on file 2024.
25. Tariffario Nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Decreto 18 ottobre 2012. [Online](#) (Accessed November 2024)
26. Epicentro ISS. L'epidemiologia per la sanità pubblica [Online](#). (Accessed November 2024)
27. Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A, Romano F, Manca A. Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service. *PharmacoEconomics.* 2023;41(1):107-117. [CrossRef PubMed](#)
28. Veklury Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Veklury, INN-remdesivir (europa.eu) [Online](#) (Accessed November 2024)
29. Farmadati [Online](#) (Accessed November 2024)
30. Zur M, Peselev T, Yanko S, Rotshild V, Matok I. Efficacy and safety of antiviral treatments for symptomatic COVID-19 outpatients: systematic review and network meta-analysis. *Antiviral Res.* 2024;221:105768. [CrossRef PubMed](#)