

Costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg nel trattamento di pazienti con dermatite atopica moderata-grave in Italia

Luca Stingeni¹, Roberto Ravasio², Chiara Palladino³, Sara Di Fino³, Anna Levi³, Gianluca Ronci³, Paolo Gisondi⁴

¹Section of Dermatology, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia - Italy

²HEOR and RWE Lead, More Than Access S.r.l. Società Benefit, Milano - Italy

³AbbVie Italia, Roma - Italy

⁴Section of Dermatology and Venereology, Department of Medicine, University of Verona, Verona - Italy

Cost per responder of upadacitinib 30 mg and dupilumab 300 mg in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Italy

Purpose: The objective of this economic evaluation was to compare the cost per responder between upadacitinib (Upa) 30 mg and dupilumab (Dup) 300 mg in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Italy.

Methods: A cost per responder analysis was developed based on results of *Heads Up*, a head-to-head randomized clinical trial. The primary endpoint was EASI75 at week 16, and the secondary endpoints were EASI90, EASI100, and WP-NRS improvement ≥ 4 points at week 16. The analysis also assessed a fifth exploratory endpoint from a *Heads Up* post-hoc analysis: EASI90 & WP-NRS 0/1 at week 16. The cost per responder was based on the perspective of the Italian National Health System (I-NHS). Ex-factory prices were used, excluding mandatory and other hidden discounts. The treatment cost was based on the number of administrations at week 16. The cost per responder was adopted as a cost-effectiveness indicator.

Results: Independently of the endpoint evaluated, upadacitinib always had the lower cost per responder than dupilumab. In the base case, the cost-effectiveness of upadacitinib ranges from a minimum of €361.50 considering EASI75 index at week 16 (Upa: €8,839.78 vs. Dup: €9,201.28) to a maximum of €50,376.18 considering EASI100 index at week 16 (Upa: €22,535.2 vs. Dup: €72,911.39). The difference in cost per responder between upadacitinib and dupilumab increased with higher EASI response levels.

Conclusion: Considering five clinical endpoints, the cost per responder for upadacitinib 30 mg was always lower than for dupilumab 300 mg, highlighting its substantial clinical and economic benefits for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis.

Keywords: Atopic dermatitis, Cost per responder, EASI90, EASI100, EASI90 & WP-NRS 0/1, Upadacitinib

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cutanea caratterizzata da un decorso cronico e recidivante, da una morfologia per lo più eczematosa e da un intenso prurito, spesso accompagnato da dolore e da disturbi del sonno (1,2). Rispetto alla popolazione generale i soggetti affetti da DA sono caratterizzati da un maggior rischio di comorbidità (asma bronchiale, rinite allergica, rinosinusite

cronica, congiuntivite allergica, allergia alimentare ed esofagite eosinofila) e da una diminuzione della qualità di vita (QoL) (3,4).

Secondo i risultati di una recente revisione sistematica della letteratura, la prevalenza della DA varia dal 6,3% negli adulti all'11,1% nei bambini e negli adolescenti (5). In Italia non esistono stime precise sulla prevalenza della DA. Una revisione della letteratura, condotta su studi pubblicati dal 2010 in poi, ha stimato una prevalenza mediana del 14,3% nei bambini in età prescolare (da 0 a 5 anni) (6), mentre uno studio multicentrico ha stimato una prevalenza dell'8,1% della DA nella popolazione adulta (7).

Il principale obiettivo dei farmaci somministrati per il trattamento della DA è il controllo della sintomatologia e dell'infiammazione cutanea. La scelta del farmaco da somministrare nel trattamento della DA deve essere effettuata dopo avere valutato la gravità della malattia. Ciò avviene

Received: January 8, 2025

Accepted: February 18, 2025

Published online: March 10, 2025

Corresponding Author:

Roberto Ravasio

email: r.ravasio@morethanaccess.com



utilizzando differenti indici, tra cui l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) (8). La DA viene definita moderata-grave con un EASI ≥ 16 oppure con un EASI < 16 , ma in presenza di almeno una delle seguenti quattro condizioni: i) localizzazione della malattia al volto, alle mani o ai genitali; ii) prurito con punteggio su scala numerica (*Numerical Rating Scale*, NRS) > 7 ; iii) sonno disturbato con punteggio NRS > 7 ; iv) compromissione della QoL, valutata con il questionario *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (8).

La forma moderata-grave richiede una terapia sistemica che si basa sulla somministrazione di immunosoppressori sistemici tradizionali (metotrexato [off-label], ciclosporina, micofenolato mofetile [off-label]), di farmaci biologici (dupilumab, tralokinumab e lebrikizumab [attualmente in classe Cnn]) e di inibitori delle Janus chinasi (abrocitinib, baricitinib, upadacitinib).

Upadacitinib, inibitore selettivo e reversibile delle Janus chinasi (JAK), inibisce preferenzialmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3 (9). Dupilumab è un anticorpo IgG4 monoclonale completamente umano che si lega alla subunità alfa condivisa del recettore dell'interleuchina 4 e quindi inibisce la trasduzione del segnale di IL-4 e IL-13 (10).

Lo studio Heads Up (NCT03738397) di fase 3b, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e in doppio placebo, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di upadacitinib (30 mg somministrati una volta al giorno) rispetto a dupilumab (300 mg somministrati per via sottocutanea ogni due settimane) nel trattamento di pazienti affetti da DA moderata-grave in 24 settimane (11). Upadacitinib ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto a dupilumab, senza un aumento degli eventi avversi (AE) (11).

È di seguito riportata l'analisi economica del costo per responder di upadacitinib e di dupilumab nel trattamento della DA moderata-grave con l'obiettivo di fornire un giudizio sulla costo-efficacia di farmaci somministrati per una stessa indicazione terapeutica.

Metodi

Premessa

Il calcolo del costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg è stato effettuato utilizzando, come base clinica, i principali (*primary* e *secondary*) endpoint indagati dallo studio di confronto diretto Heads Up (11). L'analisi economica ha adottato la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), considerando i soli costi dei trattamenti farmacologici. Dall'analisi sono stati esclusi i costi per la somministrazione dei farmaci, in quanto si è assunto che, dal momento che upadacitinib 30 mg è somministrato per via orale (OS) e dupilumab 300 mg per via sottocutanea (SC), non determino alcun costo a carico del SSN, poiché somministrati dal paziente (o caregiver) al proprio domicilio. Dall'analisi sono stati inoltre esclusi i costi associati alla gestione degli eventi avversi gravi (*Serious Adverse Events*, SAE) correlati al trattamento farmacologico somministrato, in quanto il profilo di sicurezza indagato dallo studio di confronto diretto Heads Up (11) non ha evidenziato significative differenze tra upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg.

Popolazione

In linea con lo studio di confronto diretto Heads Up (11), l'analisi del costo per responder è riferita a una coorte di pazienti adulti (età compresa tra i 18 e i 75 anni) con DA diagnosticata secondo i criteri di Hanifin e Rajka (12), candidati alla terapia sistemica (risposta inadeguata o controindicazioni ai trattamenti topici e sistemici tradizionali per DA) e che presentavano una malattia moderata-grave (definita come $\geq 10\%$ della superficie corporea affetta da DA, EASI ≥ 16 , punteggio IGA [*Investigator Global Assessment*] per la DA ≥ 3 alle visite di screening e al basale e punteggio medio settimanale WP-NRS [*Worst Pruritus Numerical Rating Scale*] ≥ 4 al basale). Nello studio Heads Up era vietato l'uso precedente di JAK inibitori o di dupilumab (11).

Dati clinici

Gli endpoint utilizzati nell'analisi economica riflettono i risultati dello studio di confronto diretto Heads Up, in cui 673 soggetti adulti con DA moderata-grave sono stati randomizzati a ricevere upadacitinib 30 mg (n = 342; maschi: 53,5%; età media: 36,2 anni) o dupilumab 300 mg (n = 331; maschi: 58,0%; età media: 36,3 anni) (11). Le principali caratteristiche demografiche al basale sono risultate bilanciate tra i due gruppi di trattamento, compresi gli score di malattia (EASI [upadacitinib $31,0 \pm 12,6$ vs dupilumab $29,2 \pm 11,6$], IGA [upadacitinib 49,4% moderato e 50,6% grave vs dupilumab 48,0% moderato e 52,0% grave]) (11). Il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento è risultato modesto per entrambi i farmaci; il 96,5% dei pazienti ha, infatti, completato il trattamento a 16 settimane con upadacitinib 30 mg e il 95,5% con dupilumab 300 mg (11).

Il raggiungimento di EASI75 (miglioramento del 75% del punteggio EASI rispetto al valore al basale) a 16 settimane è il *primary* endpoint dello studio Heads Up (11). I *secondary* endpoint erano rappresentati dal raggiungimento degli indici EASI90, EASI100 e WP-NRS a 16 settimane, dell'indice WP-NRS a 4 settimane, dell'indice EASI75 a 2 settimane, dell'indice WP-NRS a 1 settimana e del miglioramento del WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane (11). A 24 settimane sono stati valutati ulteriori endpoint non classificati, tra cui l'EASI75, l'EASI90 e l'EASI100, nonché il miglioramento del WP-NRS ≥ 4 (11).

La Tabella 1 riporta il dettaglio degli endpoint considerati nella presente analisi economica. Nello specifico sono stati considerati il *primary* endpoint EASI75 a 16 settimane e i *secondary* endpoint EASI90 ed EASI100 e miglioramento del WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane (11). Oltre a questi, l'analisi economica ha considerato anche l'endpoint esplorativo combinato EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane, valutato in una successiva analisi post-hoc dello studio di confronto diretto Heads Up (13).

Orizzonte temporale

Il calcolo del costo per responder è stato effettuato adottando un orizzonte temporale di 16 settimane, in linea con i *timepoint* del *primary* e dei *secondary* endpoint dello studio Heads Up (11).

Schema di somministrazione

Lo schema di somministrazione adottato per il calcolo del costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg riflette il dosaggio somministrato nello studio Heads Up (11). Nello specifico, per upadacitinib è stata considerata una dose di 30 mg somministrata per OS una volta al giorno, mentre per dupilumab è stata considerata una dose di carico iniziale di 600 mg per via SC (due fiale da 300 mg), seguita da una dose di 300 mg per via SC a settimane alterne (9-11).

Costo di acquisto dei farmaci

La valorizzazione dei consumi di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg è stata fatta considerando per entrambe le specialità farmaceutiche i rispettivi prezzi ex-factory pubblicati in Gazzetta Ufficiale, al lordo delle riduzioni temporanee di legge (14) e di eventuali sconti confidenziali o di sconti applicate in sede di gara regionale. Nell'analisi economica sono stati quindi considerati un prezzo ex-factory lordo di € 1.600,00 per una confezione di upadacitinib (RINVOQ®) contenente 28 compresse da 30 mg ciascuna (15) e un prezzo ex-factory lordo di € 640,00 per una confezione di dupilumab (DUPIXENT®) contenente 1 siringa da 300 mg (16).

Analisi di sensibilità

Con lo scopo di valutare il grado di incertezza dei risultati del caso base del costo per responder, è stata condotta un'ampia analisi di sensibilità inerente ai dati di efficacia dello studio Heads Up (11,13) e al prezzo di acquisto dei farmaci.

Analisi deterministica

Rispetto al caso base, è stato ricalcolato il costo per responder sostituendo, per ogni confronto, il valore del caso base di dupilumab per gli endpoint EASI75, EASI90, EASI100 e miglioramento del WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane con il corrispondente valore indicato dall'estremo superiore dell'intervallo di confidenza riportato nella Tabella 1.

Analisi della soglia

Dal momento che l'analisi post-hoc che ha stimato l'endpoint esplorativo combinato EASI 90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane (13) non ha fornito gli intervalli di confidenza per upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg, si è deciso di condurre un'analisi della soglia per stimare per quale valore di questo endpoint dupilumab determini un costo per responder inferiore a quello di upadacitinib.

Analisi di scenario

Dal momento che il prezzo ex-factory lordo di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg considerato nel caso base dell'analisi potrebbe non riflettere il reale prezzo di cessione praticato alle strutture sanitarie (presenza di sconti confidenziali), è stata eseguita un'analisi di scenario per stimare la variabilità dei risultati a fronte di alcune ipotesi di sconto. Attraverso una serie di Tabelle a matrice, per ciascun endpoint sono state stimate tutte le possibili combinazioni di

risultato, assumendo per entrambi i farmaci una variabilità dello sconto confidenziale tra il 5% e il 90% dell'attuale prezzo ex-factory lordo.

Risultati

Costo per responder

Nelle Figure 1-5 viene presentato il costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg calcolato considerando l'EASI75 a 16 settimane, l'EASI90 a 16 settimane, l'EASI100 a 16 settimane, il miglioramento del WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane e l'endpoint combinato EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane, rispettivamente.

In ciascuno dei cinque confronti, upadacitinib 30 mg determina sempre il minor costo per responder rispetto a dupilumab 300 mg. La differenza del costo per responder a vantaggio di upadacitinib 30 mg varia da un minimo di € 361,50 considerando l'indice EASI75 a 16 settimane (€ 8.839,78 vs € 9.201,28, Fig. 1) a un massimo di € 50.376,18 considerando l'indice EASI100 a 16 settimane (€ 22.535,20 vs € 72.911,39, Fig. 3).

Analisi deterministica

La Tabella 2 riporta i risultati dell'analisi deterministica. Upadacitinib 30 mg continua a essere costo-efficace rispetto a dupilumab 300 mg considerando gli indici EASI90 a 16 settimane, EASI100 a 16 settimane e miglioramento del WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane. Differentemente, un valore dell'endpoint EASI75 di dupilumab superiore al 65,2% (caso base: 62,6% [IC95% 57,4%–67,8%]) determina un costo per responder inferiore a quello calcolato per upadacitinib 30 mg.

Analisi della soglia

Upadacitinib 30 mg non risulta costo-efficace solo a fronte di un incremento superiore al 133,6% del valore del caso base dell'endpoint esplorativo EASI 90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane di dupilumab 300 mg (dal 12,6% al 29,4%).

Analisi di scenario

I risultati dell'analisi di scenario, finalizzata a stimare l'impatto di alcune ipotesi di sconto adottate per il calcolo del costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg, sono presentati nelle Tabelle 3–7. Considerando l'indice EASI75 a 16 settimane e tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che upadacitinib 30 mg sia costo-efficace rispetto a dupilumab 300 mg è del 52,6% (Tab. 3). Valutando gli endpoint EASI90 a 16 settimane ed EASI100 a 16 settimane, tale probabilità sarebbe del 65,9% (Tab. 4) e dell'89,5% (Tab. 5), rispettivamente. Considerando, invece, il miglioramento del WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane e tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che il costo per responder di upadacitinib 30 mg sia inferiore a quello di dupilumab 300 mg è del 66,2% (Tab. 6). Infine, l'analisi di scenario riferita all'indice esplorativo combinato EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane determina una probabilità dell'83,1% che upadacitinib 30 mg sia costo-efficace rispetto a dupilumab 300 mg (Tab. 7).

TABELLA 1 - Endpoint clinici valutati nell'analisi economica

Endpoint	Timepoint	Upadacitinib 30 mg	Dupilumab 300 mg	Differenza	P value	Fonte
Primary endpoint						
EASI75	16 settimane	72,40% (67,6%-77,2%)	62,60% (57,4%-67,8%)	9,7	0,007	(11)
Secondary endpoint						
EASI90	16 settimane	61,60% (56,4%-66,8%)	40,30% (35,0%-45,6%)	21,2	< 0,001	(11)
EASI100	16 settimane	28,40% (23,6%-33,2%)	7,90% (5,0%-10,8%)	20,4	< 0,001	(11)
Miglioramento del WP NRS ≥ 4	16 settimane	56,10% (50,8%-61,5%)	36,40% (31,1%-41,6%)	19,8	< 0,001	(11)
Endpoint esplorativo						
EASI90 & WP-NRS 0/1	16 settimane	32,70%	12,60%	20,1	< 0,001	(12)



FIGURA 1 - Costo per responder: EASI75 a 16 settimane.

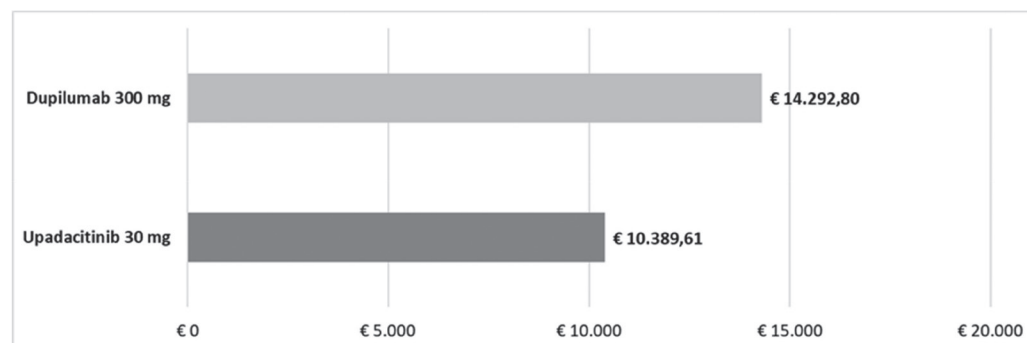


FIGURA 2 - Costo per responder: EASI90 a 16 settimane.

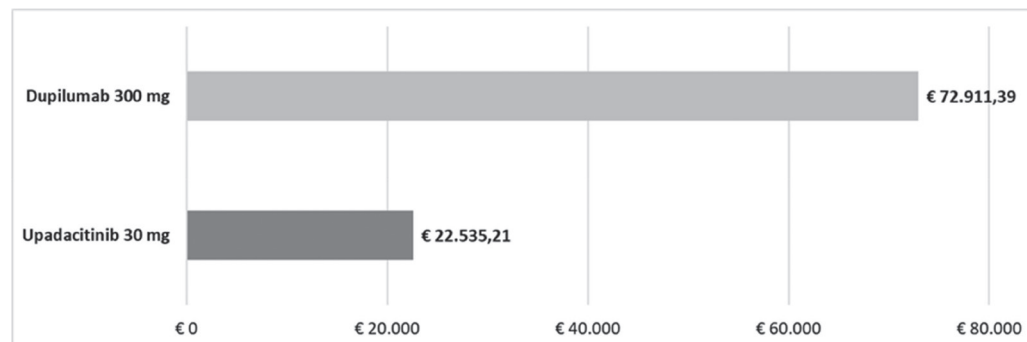


FIGURA 3 - Costo per responder: EASI100 a 16 settimane.



FIGURA 4 - Costo per responder: miglioramento WP-NRS \geq 4 a 16 settimane.

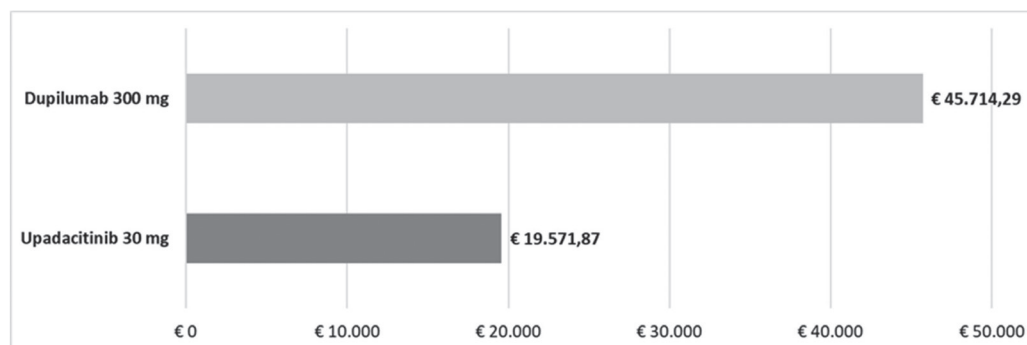


FIGURA 5 - Costo per responder: EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane.

TABELLA 2 - Risultati dell'analisi deterministica

Endpoint	Efficacia	Costo per responder a 16 settimane
EASI75 a 16 settimane		
Upadacitinib 30 mg	72,4%	€ 8.839,78
Dupilumab 300 mg*	67,8%	€ 8.495,58
Differenza (upadacitinib - dupilumab)		€ 344,20
EASI90 a 16 settimane		
Upadacitinib 30 mg	61,6%	€ 10.389,61
Dupilumab 300 mg*	45,6%	€ 12.631,58
Differenza (upadacitinib - dupilumab)		-€ 2.241,97
EASI100 a 16 settimane		
Upadacitinib 30 mg	28,4%	€ 22.535,21
Dupilumab 300 mg*	10,8%	€ 53.333,33
Differenza (upadacitinib - dupilumab)		-€ 30.798,12
WP NRS \geq 4 a 16 settimane		
Upadacitinib 30 mg	56,1%	€ 11.408,20
Dupilumab 300 mg*	41,6%	€ 13.846,15
Differenza (upadacitinib - dupilumab)		-€ 2.437,95

*Rispetto al caso base, nell'analisi deterministica è stato ricalcolato il costo per responder sostituendo, per ogni confronto, il valore del caso base di dupilumab per gli endpoint EASI75, EASI90, EASI100 e miglioramento del WP-NRS \geq 4 a 16 settimane con il corrispondente valore indicato dall'estremo superiore dell'intervallo di confidenza riportato nella Tabella 1.

TABELLA 3 - Analisi di scenario: EASI75 a 16 settimane

	Sconto % Dupilumab 300 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%	
Sconto % Upadacitinib 30 mg		9.201	8.741	8.281	7.821	7.361	6.901	6.441	5.981	5.521	5.061	4.601	4.141	3.681	3.220	2.760	2.300	1.840	1.380	920	
0%	8.840																				
5%	8.398																				
10%	7.956																				
15%	7.514																				
20%	7.072																				
25%	6.630																				
30%	6.188																				
35%	5.746																				
40%	5.304																				
45%	4.862																				
50%	4.420																				
55%	3.978																				
60%	3.536																				
65%	3.094																				
70%	2.652																				
75%	2.210																				
80%	1.768																				
85%	1.326																				
90%	884																				

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.

TABELLA 4 - Analisi di scenario: EASI90 a 16 settimane

	Sconto % Dupilumab 300 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%	
Sconto % Upadacitinib 30 mg		14.293	13.578	12.864	12.149	11.434	10.720	10.005	9.290	8.576	7.861	7.146	6.432	5.717	5.002	4.288	3.573	2.859	2.144	1.429	
0%	10.390																				
5%	9.870																				
10%	9.351																				
15%	8.831																				
20%	8.312																				
25%	7.792																				
30%	7.273																				
35%	6.753																				
40%	6.234																				
45%	5.714																				
50%	5.195																				
55%	4.675																				
60%	4.156																				
65%	3.636																				
70%	3.117																				
75%	2.597																				
80%	2.078																				
85%	1.558																				
90%	1.039																				

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.



TABELLA 5 - Analisi di scenario: EASI100 a 16 settimane

	Sconto % Dupilumab 300 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%	
Sconto % Upadacitinib 30 mg		72.911	69.266	65.620	61.975	58.329	54.684	51.038	47.392	43.747	40.101	36.456	32.810	29.165	25.519	21.873	18.228	14.582	10.937	7.291	
0%	22.535																				
5%	21.408																				
10%	20.282																				
15%	19.155																				
20%	18.028																				
25%	16.901																				
30%	15.775																				
35%	14.648																				
40%	13.521																				
45%	12.394																				
50%	11.268																				
55%	10.141																				
60%	9.014																				
65%	7.887																				
70%	6.761																				
75%	5.634																				
80%	4.507																				
85%	3.380																				
90%	2.254																				

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.

TABELLA 6 - Analisi di scenario: WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane

	Sconto % Dupilumab 300 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%	
Sconto % Upadacitinib 30 mg		15.824	15.033	14.242	13.451	12.659	11.868	11.077	10.286	9.495	8.703	7.912	7.121	6.330	5.538	4.747	3.956	3.165	2.374	1.582	
0%	11.408																				
5%	10.838																				
10%	10.267																				
15%	9.697																				
20%	9.127																				
25%	8.556																				
30%	7.986																				
35%	7.415																				
40%	6.845																				
45%	6.275																				
50%	5.704																				
55%	5.134																				
60%	4.563																				
65%	3.993																				
70%	3.422																				
75%	2.852																				
80%	2.282																				
85%	1.711																				
90%	1.141																				

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.

TABELLA 7 - Analisi di scenario: EASI90 & WP-NRS 0/1

	Sconto % Upadacitinib 300 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
Sconto % Dupilumab 30 mg		45.714	43.429	41.143	38.857	36.571	34.286	32.000	29.714	27.429	25.143	22.857	20.571	18.286	16.000	13.714	11.429	9.143	6.857	4.571
0%	19.572																			
5%	18.593																			
10%	17.615																			
15%	16.636																			
20%	15.657																			
25%	14.679																			
30%	13.700																			
35%	12.722																			
40%	11.743																			
45%	10.765																			
50%	9.786																			
55%	8.807																			
60%	7.829																			
65%	6.850																			
70%	5.872																			
75%	4.893																			
80%	3.914																			
85%	2.936																			
90%	1.957																			

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.

Discussione

L’analisi economica costituisce un elemento fondamentale nel processo di *assessment* di un farmaco nel trattamento di malattie infiammatorie croniche, come, per esempio, la DA. Probabilmente, al fine di guidare l’allocazione ottimale delle risorse sanitarie, l’analisi di costo-efficacia (costo per responder) costituisce l’approccio metodologico più appropriato, soprattutto in presenza di esiti clinici concordati per valutare la gravità di una malattia, come quelli indagati dallo studio di confronto diretto Heads Up (11, 13). In quest’ottica, la presente analisi ha confrontato, tramite il costo per responder (quale indicatore di sintesi), i benefici clinici e i costi di trattamento associati all’utilizzo di upadacitinib 30 mg o di dupilumab 300 mg nel trattamento di pazienti adulti con diagnosi di DA moderata-grave.

Gli endpoint dello studio Heads Up (11,13), che ha valutato l’efficacia di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg nel trattamento della DA moderata-grave risultano fondamentali per la presente valutazione. È stato scelto questo studio di fase 3b in quanto ha fornito i risultati clinici di un confronto diretto tra upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nel trattamento della DA moderata-grave (11,13). Differentemente da quanto avviene solitamente nella conduzione di analisi economiche, dove vengono spesso utilizzati per necessità endpoint clinici forniti da confronti indiretti, la presenza di uno studio di confronto diretto costituisce un importante punto di forza della presente analisi.

Indipendentemente dall’endpoint considerato, il costo per responder di upadacitinib 30 mg è risultato sempre inferiore rispetto a quello calcolato per dupilumab 300 mg,

determinando un’efficiente allocazione delle risorse sanitarie. La differenza del costo per responder a vantaggio di upadacitinib 30 mg varia da un minimo di € 361,50 considerando l’EASI75 a 16 settimane (€ 8.839,78 vs € 9.201,28) a un massimo di € 50.376,18 considerando l’EASI100 a 16 settimane (€ 22.535,2 vs € 72.911,39). Questo risultato si traduce in un efficientamento dell’impiego del budget per l’acquisto dei farmaci, poiché, a parità di risorse economiche disponibili, upadacitinib permette a un maggior numero di pazienti di raggiungere il target terapeutico (endpoint primario, secondari e combinato) rispetto a dupilumab.

Dal momento che in letteratura non sono presenti altre valutazioni economiche che abbiano confrontato i due farmaci nel trattamento della DA moderata-grave, non è stato possibile confrontare i presenti risultati con quelli di altre analisi. In alternativa è stata però condotta un’ampia analisi di sensibilità che ha studiato la variabilità sia clinica che economica del confronto.

La variabilità clinica è stata analizzata grazie a un’analisi deterministica in cui i valori medi di efficacia di dupilumab considerati nel caso base sono stati sostituiti dai corrispondenti estremi superiori degli intervalli di confidenza. A esclusione dell’EASI75 a 16 settimane, in tutte le simulazioni upadacitinib 30 mg è risultato costo efficace rispetto a dupilumab 300 mg, evidenziando anche una relazione tra aumento della restrizione del criterio EASI e aumento della differenza di costo per responder (differenza EASI90: € 2.241,97; differenza EASI100: € 30.798,12). Nell’ipotesi, invece, di considerare rispetto al caso base (62,6% [IC 95% 57,4%-67,8%]) un valore superiore al 65,2% dell’EASI75 a 16 settimane, incluso nell’intervallo di confidenza, dupilumab 300 mg sarebbe



costo-efficace rispetto a upadacitinib 30 mg. Infine, per l'EASI 90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane, dal momento che l'analisi post-hoc dello studio Heads Up non ha fornito i rispettivi intervalli di confidenza per upadacitinib e dupilumab, è stato individuato il corrispettivo valore soglia per cui dupilumab determini un costo per responder inferiore a quello di upadacitinib. Ciò avviene solo a fronte di un ipotetico aumento del 133,6% del valore considerato nel caso base (dal 12,6% al 29,43%), ipotesi probabilmente poco realistica.

La variabilità economica è stata invece valutata tramite la conduzione di un'analisi di scenario. In questo caso il costo per responder delle due alternative associato a ciascun endpoint è stato ricalcolato ipotizzando per entrambi i farmaci una variabilità del prezzo ex-factory lordo determinata dall'applicazione di un possibile sconto compreso tra il 5% e il 90%. La probabilità che upadacitinib risulti costo-efficace rispetto a dupilumab aumenta all'aumentare della restrizione degli indici EASI a 16 settimane (EASI75: 52,6%; EASI90: 65,9%; EASI100: 89,5%), mentre, per gli indici quali il miglioramento del WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane e l'EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane, la probabilità che il costo per responder di upadacitinib 30 mg sia inferiore a quello di dupilumab 300 mg è, rispettivamente, del 66,2% e dell'83,1%.

Alla luce dei risultati dell'analisi di sensibilità è quindi possibile affermare che l'eventuale variabilità associata sia agli endpoint sia al costo di acquisto dei farmaci non determini incertezza sui risultati del caso base.

Un possibile elemento di criticità della valutazione condotta potrebbe risiedere nella scelta dell'orizzonte temporale, in quanto Linee Guida nazionali (17) e internazionali (18, 19) raccomandano l'adozione di periodi di osservazione con una durata sufficientemente lunga da catturare le differenze più importanti in termini sia di efficacia che di costi. La scelta di un orizzonte temporale a 16 settimane è stata determinata dai *timepoint* del *primary* e dei *secondary* endpoint dello studio Heads Up (11). Sarebbe stato auspicabile disporre di dati di efficacia a 52 settimane (1 anno), ma, in assenza di ciò, si è ritenuto più corretto limitare l'analisi a 16 settimane, piuttosto che estrapolare all'anno i risultati dello studio Heads Up (11), assumendo che rimanessero costanti nel tempo. In attesa che in futuro possano essere a disposizione dati sul medio e/o lungo periodo, si ritiene che 4 mesi (16 settimane) possano comunque essere sufficienti per dare un'indicazione circa l'efficacia di un farmaco nel trattamento di una malattia cronica come la dermatite atopica.

Dall'analisi del costo per responder sono stati esclusi i costi per la somministrazione e quelli associati a eventi avversi gravi correlati al trattamento somministrato. Nonostante upadacitinib e dupilumab siano caratterizzati da differenti vie di somministrazione, il primo somministrato per OS e il secondo per via SC, si è ipotizzato in via conservativa per entrambi che il farmaco venga assunto dal paziente al proprio domicilio senza determinare costi aggiuntivi per il SSN. L'eventuale inclusione del costo di somministrazione per la formulazione SC di dupilumab, a fronte del basso importo riconosciuto dalla tariffa rimborsata dal SSN, di fatto non modificherebbe significativamente i risultati del caso base. Va però sottolineato come, in ambito organizzativo, la scelta di un trattamento orale rispetto a uno sottocute potrebbe però facilitare

l'ottimizzazione della gestione del carico dei pazienti afferenti a una struttura sanitaria, elemento valido soprattutto per le malattie a decorso cronico, come la DA. Infine, i costi correlati alla gestione dei SAE associati al trattamento somministrato sono stati esclusi dalla valutazione, poiché per le due alternative lo studio Heads Up non ha riportato differenze (upadacitinib 30 mg: 2,9% vs dupilumab 300 mg: 1,2%) tali da assumere costi incrementali che potrebbero determinare sensibili scostamenti rispetto ai risultati del caso base.

Infine, essendo basata su un unico studio di confronto diretto, la validità dei risultati trovati in questa sede dovrebbe essere confermata da ulteriori (e future) evidenze cliniche nel trattamento di pazienti con dermatite atopica moderata-grave.

Conclusioni

Alla luce del costo per responder calcolato per il *primary* (EASI75) e per i *secondary* (EASI90, EASI100, miglioramento del WP-NRS ≥ 4) endpoint e per quello combinato (EASI90 & WP-NRS 0/1) a 16 settimane dello studio di confronto diretto Heads Up, la presente analisi economica ha evidenziato, nella prospettiva del SSN, la costo-efficacia di upadacitinib 30 mg rispetto a dupilumab 300 mg nel trattamento di pazienti adulti affetti da DA moderata-grave.

Acknowledgements

The Authors wish to thank Marika De Nigris, for providing editorial support on behalf of More Than Access S.r.l. Società Benefit, supported by AbbVie. The Authors wish to thank Marco di Fraia, of AbbVie for the support and critical review of the article on behalf of AbbVie.

Disclosures

Financial support: AbbVie funded the project and participated in the design of the manuscript and in the review of the data.

Conflict of interest: Paolo Gisondi received consultation fees for serving as a speaker in symposia for AbbVie, Ammirall, Amgen, UCB, Janssen, Novartis, Eli Lilly, Sanofi. Luca Stingeni is investigator and speaker for AbbVie, Ammirall, Amgen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, and Sanofi. Roberto Ravasio is a consultant of More Than Access S.r.l. Società Benefit and he has no conflict of interest in this research. Sara Di Fino, Anna Levi, Chiara Palladino and Gianluca Ronci are AbbVie employees and may own AbbVie stocks.

Bibliografia

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. [CrossRef PubMed](#)
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-360. [CrossRef PubMed](#)
- Drucker AM. Atopic dermatitis: burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(1):3-8. [CrossRef PubMed](#)
- Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):448-456.e30. [CrossRef PubMed](#)

5. Migliavaca CB, Lazzarini R, Stein C, et al. Prevalence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatitis*. 2024; [CrossRef PubMed](#)
6. Neri I, Galeone C, Pelucchi C, et al. Atopic Dermatitis in Italian Pre-School Children: Literature Review of Epidemiological Data with a Focus on Disease Prevalence and Severity. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1629. [CrossRef PubMed](#)
7. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-1293. [CrossRef PubMed](#)
8. Calzavara Pinton P, Cristaudo A, Foti C, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):133-145. [PubMed](#)
9. EMA. Riassunto delle caratteristiche di prodotto Rinvoq. [Online](#) (Accessed January 2025)
10. EMA. Riassunto delle caratteristiche di prodotto Dupixent. [Online](#) (Accessed January 2025)
11. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047-1055. [CrossRef PubMed](#)
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*. 1980;60(92):44-47. 1980;60(92):44-47. [CrossRef](#)
13. Eric L Simpson, Antonio Costanzo, Vimal H Prajapati, Brian M Calimlim, Alvina D Chu, Tianshuang Wu, Kilian Eyerich. 528 - Rapid skin clearance and itch improvement with upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 3b head-to-head clinical trial (Heads Up). *British Journal of Dermatology*, Volume 190, Issue Supplement_2, February 2024, Pages ii30–ii31. [CrossRef](#)
14. Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, GU n 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 9 febbraio 2007, GU no 57 del 9 marzo 2007 e proroghe. [Online](#) (Accessed January 2025)
15. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACODETERMINA 16 maggio 2024 Regime di rimborsabilita' e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Rinvoq». (Determina n. 16/2024). (24A02550) (GU Serie Generale n.118 del 22-05-2024). [Online](#) (Accessed January 2025)
16. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACODETERMINA 8 febbraio 2022 Regime di rimborsabilita' e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Dupixent». (Determina n. 116/2022). (22A01100) (GU Serie Generale n.42 del 19-02-2022). [Online](#) (Accessed January 2025)
17. Fattore G. Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
18. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. 2013. [Online](#) (Accessed January 2025)
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 3rd Edition. 2006. [Online](#) (Accessed January 2025)