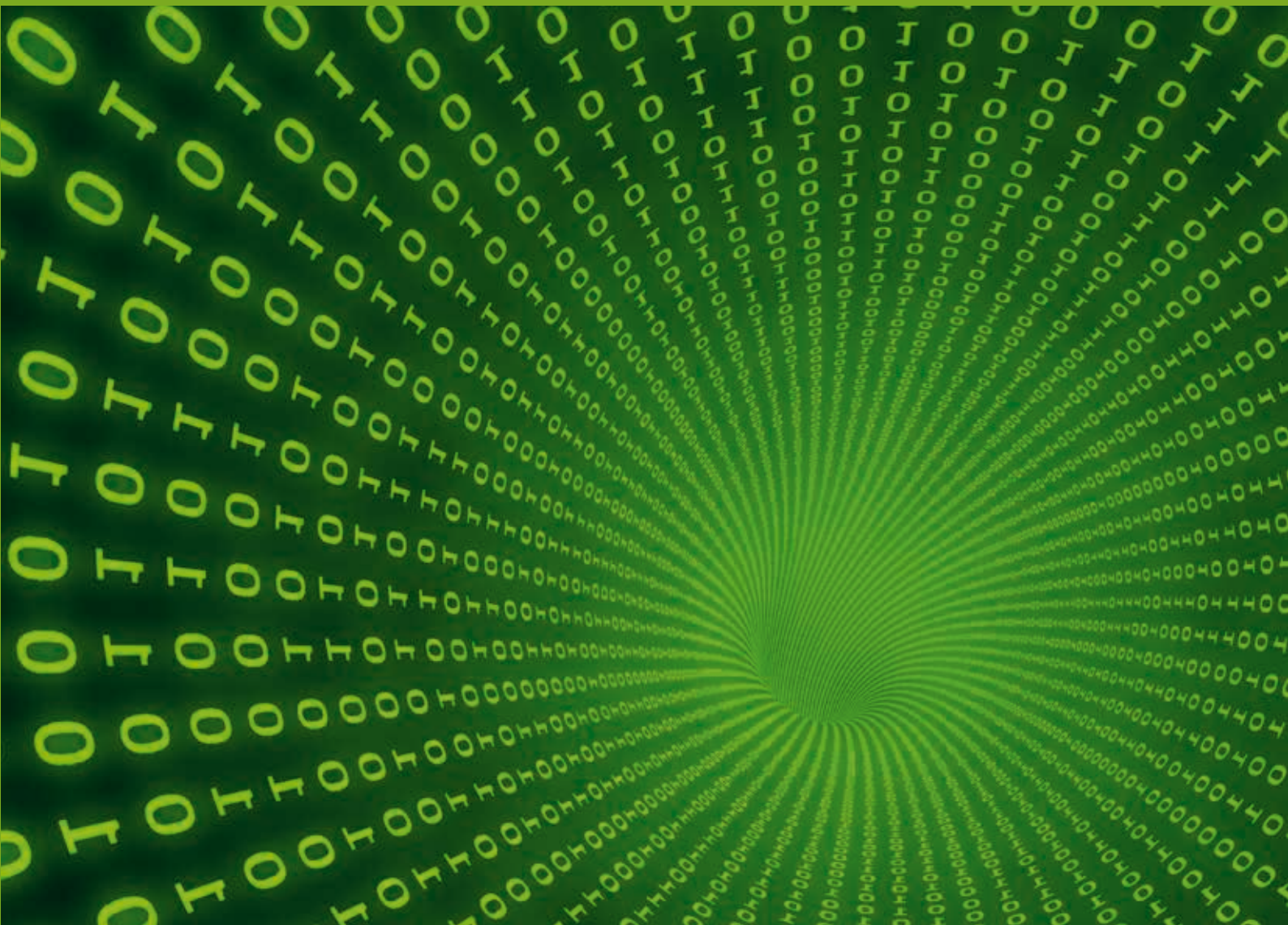


Volume 7 | Number 1 | January-December 2020

# GRHTA

Global & Regional  
Health  
Technology  
Assessment



ABOUTSCIENCE

## Aims and Scope

**Global & Regional Health Technology Assessment (GRHTA)** aims to promote health technology assessment and economic evaluation, enabling choices among alternative therapeutical paths or procedures with different clinical and economic outcomes. The Journal fosters a refined search of the relation between economic factors and decision-making in healthcare, based on the role of scientific and technological advancement in reaching higher healthcare standards and the intrinsic limitations within each market in allocating healthcare resources.

## Indexing

ESCI | Clarivate Analytics Emerging Sources Citation Index  
DOAJ | Directory of Open Access Journals  
CrossRef  
OCLC WorldCat  
ROAD | Directory of Open Access Scholarly Resources  
Opac-SBN | Catalogo del Servizio Bibliotecario Nazionale  
Opac-ACNP | Catalogo Italiano dei Periodici

## Publication process

### Peer review

Papers submitted to GRHTA are subject to a rigorous peer review process, to ensure that the research published is valuable for its readership. GRHTA applies a single-blind review process and does not disclose the identity of its reviewers.

### Lead times

Submission to final decision: 6-8 weeks

Acceptance to publication: 2 weeks

### Publication fees

All manuscripts are submitted under Open Access terms. Article processing fees cover any other costs, that is no fee will be applied for supplementary material or for colour illustrations. Where applicable, article processing fees are subject to VAT.

## Open access and copyright

All articles are published and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0).

## Author information and manuscript submission

Full author guidelines and online submission visit [www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief

**Claudio Jommi**

*SDA Bocconi - Milan, Italy*

### Associate Editors

**Alvaro Hidalgo**

*Universidad de Castilla-La Mancha - Ciudad Real, Spain*

**Aileen Murphy**

*University College Cork - Cork, Ireland*

**Roberto Ravasio**

*Pharmes - Milan, Italy*

### Editorial Board

**Gianluca Baio** - London, UK

**Enzo Ballatori** - L'Aquila, Italy

**Patrizia Berto** - Milan, Italy

**David Cantatero-Prieto** - Santander, Spain

**Arely Carmona** - Mexico City, Mexico

**Peter Childs** - Lund, Sweden

**Americo Cicchetti** - Rome, Italy

**Indalecio Corugedo de las Cuevas** - Madrid, Spain

**Giovanni Fattore** - Milan, Italy

**Christopher Fawsitt** - Bristol, UK

**Brenda Gannon** - St. Lucia, Australia

**Roberto Gasparini** - Genova, Italy

**Jordi Gol-Freixa** - Madrid, Spain

**Sergio Iannazzo** - Turin, Italy

**Cynthia Iglesias** - York, UK

**Carlo Lazzaro** - Milan, Italy

**Carlo Lucioni** - Milan, Italy

**Aldo Maggioni** - Florence, Italy

**Andrea Manca** - York, UK

**Nello Martini** - Rome, Italy

**Francesco Saverio Mennini** - Rome, Italy

**Andrea Messori** - Florence, Italy

**Ciaran O'Neill** - Galway, Ireland

**Eva Pagano** - Torino, Italy

**Angelo Palozzo** - Padova, Italy

**Franco Perrone** - Napoli, Italy

**Carlos Polanco** - Madrid, Spain

**Matteo Ruggeri** - Rome, Italy

**Pierluigi Russo** - Rome, Italy

**Giovanna Scroccaro** - Padova, Italy

**Rosanna Tarricone** - Milan, Italy

**Olivia Wu** - Glasgow, UK

## ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl  
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

### Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Editorial and production enquiries  
[grhta@aboutscience.eu](mailto:grhta@aboutscience.eu)

Supplements, reprints and commercial enquiries  
Lucia Steele - email: [lucia.steele@aboutscience.eu](mailto:lucia.steele@aboutscience.eu)

### Publication data

eISSN: 2283-5733

Continuous publication

Vol. 7 (January-December 2020) was published on December 28, 2020

Reg. Trib. Milano, 268 - 18/7/2014

- 1** A cost-minimization analysis of a preventive testing strategy for relatives of patients with BRCA mutated ovarian cancer  
*Eugenio Di Brino, Matteo Ruggeri, Stefania Boccia, Nicoletta Cerana, Domenica Lorusso, Dario Sacchini, Antonella Savarese, Liliana Varesco, Americo Cicchetti*
- 9** AIFA's new approach to multidimensional value determination  
*Oriana Ciani, Carlo Federici, Giulia Fornaro, Carla Rognoni*
- 14** Evaluation of the use of Floseal®, a topical hemostatic agent, in cardiothoracic surgery  
*Rossella Di Bidino, Luz Irene Urbina, Marco Oradei, Amerigo Cicchetti*
- 26** Valorization of clinical trials from the Italian National Health Service perspective: definition and first application of a model to estimate avoided costs  
*Americo Cicchetti, Domenico Adesso, Filippo Elvino Leone, Antonino Amato, Luca Angerame, Angelo D'Aversa, Mario Fraticelli, Carlo Nicora, Eleonora Sfreddo, Mariangela Fumarola, Roberta Porcino, Gabriella Coccio, Simona Re, Sergio Scaccabarozzi*
- 33** The effects of disease cross-coverage by dupilumab on the costs sustained by the Italian National Health Service  
*Claudio Jommi, Filippo Cipriani, Francesca Fanelli, Maria Paola Pedone, Walter Canonica*
- 40** Budget impact analysis of extended half-life recombinant factor IX (rFIXFc) in the treatment of haemophilia B  
*Andrea Aiello, Maria Elisa Mancuso, Alessio Colombo, Cristina Teruzzi, Patrizia Berto*
- 50** Multidisciplinary approach to psoriasis in the Spanish National Health System: A social return on investment study  
*Gregorio Carretero, David Moreno, Almudena González Domínguez, David Trigos, Albert Ledesma, Esther Sarquella, María Merino, Carles Blanch, SROI Psoriasis Group*
- 57** Cost-effectiveness analysis of dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in adults in Italy  
*Antonio Costanzo, Gianluca Furneri, Rossella Bitonti, Maria Paola Pedone, Francesca Fanelli, Roberta Di Turi*
- 66** Patterns of prescription, hospitalizations and costs of herpes zoster in patients at risk, from a large Italian claims database  
*Silvia Calabria, Giulia Ronconi, Letizia Dondi, Carlo Piccinni, Antonella Pedrini, Immacolata Esposito, Pierluigi Viale, Nello Martini*
- 72** Budget Impact Analysis of anakinra in the treatment of patients with Still's Disease  
*Roberto Ravasio, Roberto Giacomelli, Stefano Bianchi*
- 91** Erratum in: Budget Impact Analysis of anakinra in the treatment of patients with Still's Disease
- 92** Cost-utility of dalbavancin in patients with non-severe ABSSSI in Italy  
*Andrea Marcellusi, Chiara Bini, Maria Assunta Rotundo, Rosario Cultrera, Francesco Saverio Mennini*
- 101** Economic burden of prescriptive inadequacy in the management of osteoarthritis in Italy  
*Michele Basile, Filippo Rumi, Marco Palmeri, Ivano Mattozzi, Lamberto Manzoli, Massimo Mammuccari, Sergio Gigliotti, Roberto Bernabei, Americo Cicchetti*
- 109** The AIFA time-to-reimbursement: a comparison between the last two committees from 2015 to 2020  
*Paola Raimondo, Giorgio Casilli, Martina Isernia, Dario Lidonnici, Roberto Ravasio, Virginia Ronco, Elena Lanati*

**Mental Health Economics: the Netherlands experience**

- 115 Mental health economics: the Netherlands experience  
*Aileen Murphy, Antoinette D.I. Van Asselt*
- 117 Towards standardization of economic evaluation research in the youth psychosocial care sector: A broad consultation in the Netherlands  
*Silvia M.A.A. Evers, Carmen D. Dirksen*
- 124 Cost-effectiveness of adding psychomotor therapy to a multidisciplinary rehabilitation program for chronic pain  
*Lia van der Maas, Judith E. Bosmans, Maurits W. van Tulder, Thomas W.J. Janssen*
- 131 Cost-effectiveness and budget impact of a lifestyle intervention to improve cardiometabolic health in patients with severe mental illness  
*Anne Looijmans, Frederike Jörg, Richard Bruggeman, Robert A. Schoevers, Eva Corpeleijn, Talitha L. Feenstra, Antoinette D.I. van Asselt*
- 139 Factors influencing short-term effectiveness and efficiency of the care provided by Dutch general practice mental health professionals  
*Tosca G.R. Vennemann, Ben F.M. Wijnen, Lianne Ringoir, Audry Kenter, Marja J.H. van Bon-Martens, Rob J.M. Alessie, Jasper Nuyen*
- 
- 148 Cost of illness of cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)  
*Andrea Marcellusi, Chiara Bini, Ketty Peris, Paolo Antonio Ascierio, Francesco Saverio Mennini*

# Analisi di minimizzazione dei costi di una strategia di test preventivo per le familiari di pazienti con carcinoma dell'ovaio *BRCA* mutato

Eugenio Di Brino<sup>1</sup>, Matteo Ruggeri<sup>1</sup>, Stefania Boccia<sup>2,3</sup>, Nicoletta Cerana<sup>4</sup>, Domenica Lorusso<sup>5</sup>, Dario Sacchini<sup>6,7</sup>, Antonella Savarese<sup>8</sup>, Liliana Varesco<sup>9</sup>, Americo Cicchetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italia

<sup>2</sup> Sezione di Igiene, Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italia

<sup>3</sup> Department of Woman and Child Health and Public Health - Public Health Area, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma - Italia

<sup>4</sup> Associazione Contro il Tumore Ovarico, Milano - Italia

<sup>5</sup> Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano - Italia

<sup>6</sup> Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma - Italia

<sup>7</sup> Istituto di Bioetica e Medical Humanities - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italia

<sup>8</sup> Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma - Italia

<sup>9</sup> IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova - Italia

## A cost-minimization analysis of a preventive testing strategy for relatives of patients with *BRCA* mutated ovarian cancer

**Purpose:** This study aims to estimate the cost-minimization strategy of a preventive testing strategy destined to relatives of patients with *BRCA* mutated cancer versus a no test strategy in Italia.

**Methods:** A *BRCA* testing pathway was designed by a panel of experts based on the MSTM Excel (2010) tool; the analysis was carried out considering the perspective of the Italian National Health Service. Two alternatives were considered: 1) preventive *BRCA* testing for relatives of patients affected by ovarian cancer carrying a *BRCA1/BRCA2* mutation; 2) no test. Cost and effectiveness data, derived from literature and published sources validated by a Board of experts, were discounted using a discount factor equal to 3%. Probabilistic sensitivity analysis was performed.

**Results:** Considering an average cost of therapy for breast and ovarian cancer major of €90,000.00 per case, the economic impact related to the preventive testing strategy are equal to -€17,814,767.25. The sensitivity analysis confirms these results in the totality of the simulations performed.

**Conclusions:** Preventive genetic testing in relatives of patients affected by ovarian cancer is cost-effective and represents a sustainable cost for the National Healthcare System in Italia, also in the light of its reference values.

**Keywords:** Costs, Healthcare expenditure, Ovarian cancer, Test *BRCA*

## Introduzione

In Italia per l'anno 2016 si stima un numero di nuovi casi di tumore all'ovaio pari a 5200 (1), il 60% dei quali è rappresentato da neoplasie epiteliali (2). Di queste, si stima che almeno il 5-10% (1) abbia una base ereditaria, principalmente

associata alla presenza di varianti patogenetiche germinali dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (di seguito indicate come "mutazioni *BRCA*"). Studi più recenti sembrano tuttavia dimostrare che le pazienti affette da carcinoma ovarico abbiano una prevalenza di mutazione *BRCA* superiore al 10% (3,4); in particolare, nell'istotipo sieroso di alto grado si osservano più del 20% di casi con mutazione, anche se in assenza di una chiara storia familiare (4,5).

L'identificazione della predisposizione ereditaria *BRCA* relata in un individuo mediante il test genetico *BRCA* (ha un'importante ricaduta sociale, perché rende possibile individuare nell'intera famiglia altre donne portatrici di mutazione, le quali possono accedere a misure di riduzione del rischio mirate a evitare l'insorgenza della neoplasia e/o una diagnosi tardiva della stessa.

Il rischio di sviluppare nella vita un cancro ovarico è pari all'1,8% nella popolazione generale (2), mentre le donne con

**Received:** November 22, 2019

**Accepted:** February 12, 2020

**Published online:** April 4, 2020

### Corresponding author:

Eugenio Di Brino  
ALTEMS  
Largo Francesco Vito 1  
00168 Roma  
eugenio.dibrino@unicatt.it

mutazione *BRCA* hanno un rischio molto maggiore di sviluppare cancro ovarico, pari al 20-60% (2). Inoltre, avendo il carcinoma ovarico una sintomatologia aspecifica e tardiva, la maggior parte delle pazienti diagnosticate (75-80%) risulta essere in uno stadio avanzato secondo la classificazione dell'*International Federation of Gynecologists and Obstetricians* (FIGO) (III-IV stadio) (1,2). In assenza di una strategia di diagnosi precoce efficace, alle donne con rischio *BRCA*-associato che abbiano completato il progetto di maternità viene consigliato di effettuare una salpingo-ooforectomia profilattica a partire dai 35-40 anni. È dimostrato infatti che questo intervento ne riduce in modo significativo la mortalità per neoplasia sia ovarica che mammaria (6). Le donne con mutazione *BRCA* presentano anche un rischio molto elevato di sviluppare tumore della mammella, circa 70% (7), e anche per questa neoplasia sono stati creati dei percorsi di prevenzione al fine di consentire alle donne di intraprendere programmi mirati di diagnosi precoce (risonanza magnetica mammaria) o di riduzione del rischio (mastectomia bilaterale, ovariectomia profilattica).

Infine, il test *BRCA* ha anche una validità prognostica (8) per l'andamento clinico della malattia e, recentemente, è divenuto anche un test predittivo di risposta ai farmaci per le pazienti con carcinoma ovarico sieroso di alto grado (9,10). Pertanto, come indicato nelle Linee guida AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP (11), per tutte le pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline è importante effettuare il test *BRCA* già alla diagnosi di malattia, per una corretta programmazione terapeutica. Attualmente, in assenza di linee guida nazionali, l'accesso al test *BRCA* in Italia avviene in modo disomogeneo, da Regione a Regione e anche all'interno della stessa Regione. In molte Regioni italiane non sono ancora delineati percorsi diagnostico-molecolari e vi sono inoltre importanti differenze tra le tariffe di rimborsabilità delle Regioni. Inoltre, le infrastrutture di laboratorio presenti sul territorio hanno capacità differenti di gestione dei volumi di lavoro richiesti dal test.

Alla luce dei dati sulla sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti affette da tumori ovarici epiteliali maligni, pari al 20-40% allo stadio III e al 10% allo stadio IV (2), e in relazione alla sintomatologia tardiva che evidenzia uno stadio avanzato, è fondamentale garantire un accesso tempestivo al test genetico *BRCA* sia per le pazienti sia per le familiari delle stesse. Lo studio realizzato si pone come obiettivo il confronto di una strategia che prevede di testare a scopo preventivo le familiari sane delle pazienti con carcinoma ovarico positive alla mutazione *BRCA* – denominata *strategia test* –, rispetto a una strategia di attesa in cui non viene effettuato alcun test a scopo preventivo – denominata *strategia no test* –. Lo studio stima le differenze nei costi delle due strategie per la gestione di pazienti con carcinoma ovarico e mammario e l'efficacia in termini di casi evitati. Lo studio non si focalizza sulle diverse tipologie di trattamento farmacologico bensì sulle differenze economiche e gestionali derivanti dall'applicazione o meno di una strategia preventiva di test genetico. L'obiettivo, inoltre, è raccogliere delle iniziali evidenze per creare una base informativa utile per decisioni di programmazione regionale, per l'implementazione di potenziali tariffe e per favorire l'utilizzo del test *BRCA* a scopo preventivo nella popolazione di donne che sono consanguinee, estendendolo anche alle familiari delle pazienti con cancro ovarico.

## Metodi

È stato sviluppato un modello decisionale ad albero in Microsoft Excel (2010) che simula gli scenari relativi a un familiare a rischio di cancro ovarico o mammario. Il modello, rappresentato nella Figura 1, è stato costruito partendo dal modello di Manchanda et al., 2015 (12) già presente in letteratura in cui viene delineato un braccio caso (*strategia test*) e un braccio controllo (*strategia no test*). Il modello è stato adattato prevedendo uno screening di partenza alle malate e conseguentemente uno screening alle familiari con *BRCA* positivo. Questo adattamento ha reso il modello consequenziale e più vicino al contesto reale. L'orizzonte temporale del modello è pari a 5 anni. La struttura del modello è stata rivista da un Board scientifico, riunitosi due volte, così composto: 1 farmacoeconomista, 1 igienista, 1 epidemiologo, 2 oncologi, 1 genetista, 1 medico esperto di prevenzione, 1 bioeticista e 1 associazione pazienti. Il gruppo di lavoro ha raccolto le evidenze in un questionario che è stato somministrato all'*Advisory Board* per la validazione dei dati utilizzati e discusso in modalità plenaria nei due incontri.

In particolare, il Board ha fornito indicazioni in merito alla strutturazione degli snodi decisionali dell'albero, all'identificazione dei vari scenari e all'identificazione, misurazione e valorizzazione delle risorse assorbite per ogni scenario previsto dal modello.

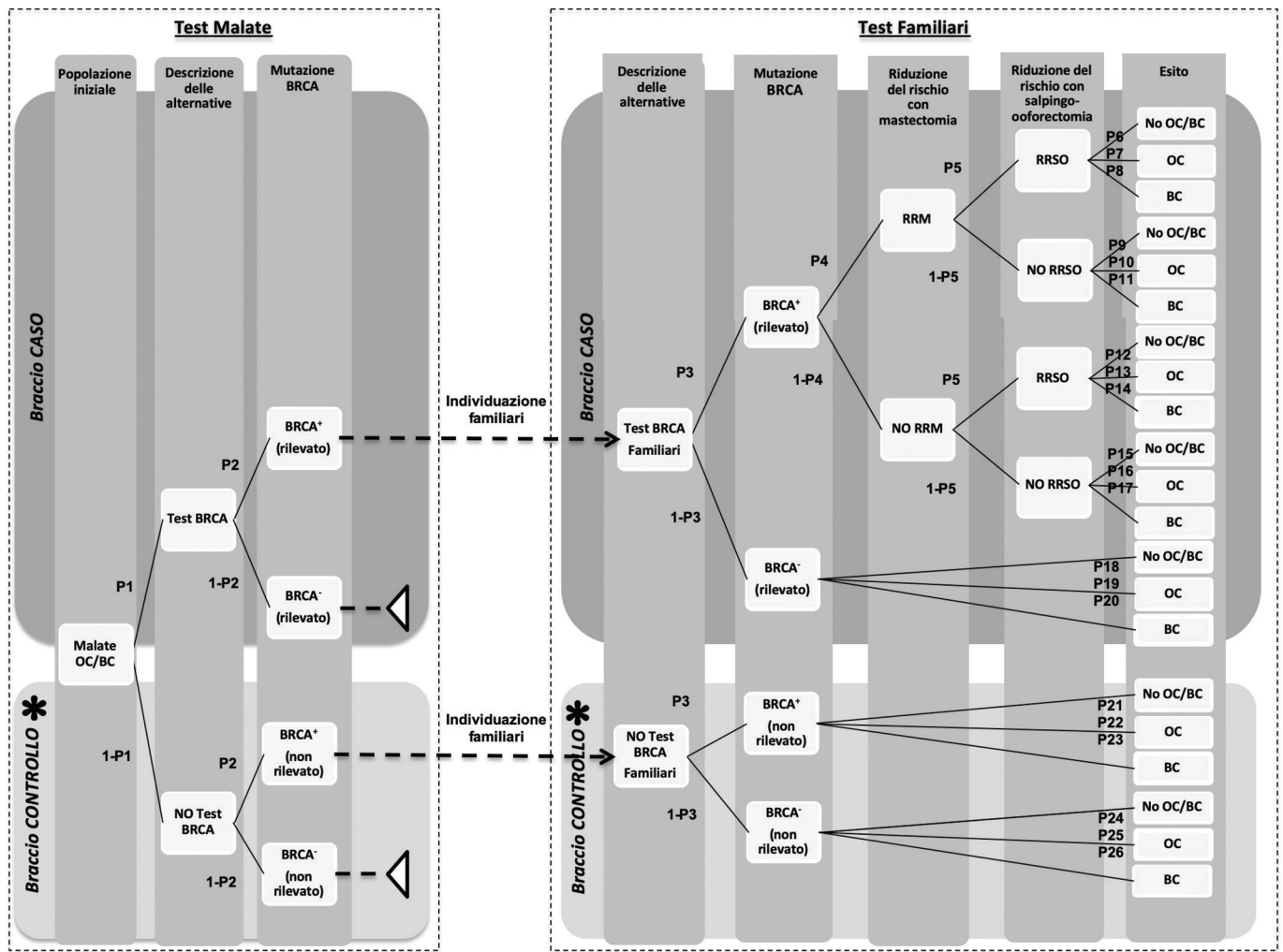
In particolare, l'*Advisory Board* ha validato delle ipotesi che sono alla base del modello: l'orizzonte temporale è fissato a 5 anni in quanto è quello più congruo alla valutazione della storia naturale della patologia; il carcinoma mammario viene inserito nello studio in quanto la mutazione *BRCA* di pazienti affette da carcinoma ovarico può causare anche il carcinoma mammario, tuttavia la popolazione di partenza dello studio riguarda esclusivamente le pazienti con carcinoma ovarico; il numero medio di familiari per pazienti sottoposte allo screening genetico è pari a 2.

Le analisi sono state condotte sulla media di frequenze per esami e visite mediche riportate nell'*Advisory Board* e moltiplicate per le tariffe nazionali.

## Popolazione target

La popolazione considerata nel modello, ovvero 3.120 pazienti eleggibili per il test *BRCA*, rappresenta una stima di nuovi casi di tumore ovarico epiteliale maligno in Italia nel 2016 (1) e rappresentano il 60% delle pazienti con tumore ovarico. La popolazione di partenza è formata dalle pazienti con carcinoma ovarico (2) che si sottopongono al test *BRCA*. Per ogni paziente positiva al test (3), abbiamo ipotizzato che 2 familiari si sottoponevano a loro volta al test *BRCA*. In seguito al test, le familiari con gene *BRCA1* e/o gene *BRCA2* mutato (13) possono decidere di sottoporsi a interventi profilattici, quali la mastectomia (14) e la salpingo-ooforectomia (6), che comportano una riduzione del rischio di sviluppare cancro della mammella e dell'ovaio.

A valle del percorso disegnato, i nodi terminali dell'albero sono rappresentati da: no cancro delle ovaie e/o della mammella, cancro delle ovaie e cancro della mammella.



\* Il braccio controllo è considerato solo come «baseline» su cui costruire una serie di scenari in cui si varierà la percentuale di pazienti malate sottoposte al test.

Fig. 1 - Albero decisionale. BC = breast cancer; OC = ovarian cancer  
Fonte: adattato da Manchanda et al., 2014 (12)

**Nodi probabilistici**

Nella Tabella I sono rappresentate le probabilità utilizzate per popolare il modello sopra descritto. I dati delle probabilità di efficacia nei diversi scenari che potevano rappresentarsi in base allo snodo decisionale derivano dalla letteratura (3,12-15). I nodi probabilistici rappresentativi dell'efficacia ripercorrono la storia naturale della malattia differenziando il gruppo sottoposto al test da quello non sottoposto al test. I nodi probabilistici vengono individuati in corrispondenza di un'incertezza di esito clinico che viene rappresentata per il tramite di probabilità.

**Costi e valorizzazione delle risorse consumate**

Per quantificare l'impatto economico della gestione delle pazienti con cancro delle ovaie e/o cancro della mammella in Italia, è stata applicata la metodologia dell'Activity-Based Costing (ABC). Attraverso questa metodologia è stato stimato il costo medio di gestione per paziente (composto dai costi di somministrazione del test

genetico BRCA, dai costi medi del trattamento farmacologico e dai costi dei trattamenti chirurgici della mastectomia e della salpingo-ooforectomia). Le risorse utilizzate durante la gestione del cancro ovarico e mammario (farmaci, esami di laboratorio e strumentali, visite mediche, trattamenti chirurgici) sono state individuate dal Board scientifico e sono state valorizzate utilizzando i prezzi vigenti e le tariffe ospedaliere di competenza nazionali e regionali (16-23).

Nella Tabella II vengono elencate le tariffe del test BRCA (16) alle pazienti diagnosticate (€1.800,00) e alle loro familiari (€100,00), rispettivamente in essere nel Nomenclatore tariffario ospedaliero della Regione Lombardia. La differenza di costo del test tra le pazienti diagnosticate e le loro familiari è così significativa poiché il test alle pazienti va ad indagare l'intera sequenza codificante dei due geni (che corrisponde a numerosi singoli frammenti da sequenziare) alla ricerca dell'eventuale variante patogenetica, mentre nelle familiari la variante da indagare è nota (quindi vi è necessità di sequenziare un solo frammento genico). Le tariffe applicate in questo modello non sono uguali alle tariffe delle altre



TABELLA I - Nodi probabilistici rappresentativi dell'efficacia

Probabilità	Valore	Fonte
P1	1	Ipotesi di somministrazione Test BRCA alla coorte di pazienti malate iniziale.
P2	0.1660	Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, Dobrovic A, Birrer MJ, Webb PM, Stewart C, Friedlander M, Fox S, Bowtell D, Mitchell G. <i>BRCA</i> mutation frequency and patterns of treatment response in <i>BRCA</i> mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Jul 20;30(21):2654-63. (3)
P3	0.5000	Eccleston A, Bentley A, Dyer M, Strydom A, Vereecken W, George A, Rahman N. A Cost-Effectiveness Evaluation of Germline <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> Testing in UK Women with Ovarian Cancer. <i>Value Health</i> . 2017 Apr;20(4):567-576. (24)
P4	0.5200	Evans DG, Lalloo F, Ashcroft L, et al. Uptake of risk-reducing surgery in unaffected women at high risk of breast and ovarian cancer is risk, age, and time dependent. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 2009;18(8):2318–2324. (14)
P5	0.5500	Manchanda R, Burnell M, Abdelraheim A, et al. Factors influencing uptake and timing of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis. <i>BJOG</i> . 2012;119(5):527–536. (15)
P6	0.9616	Manchanda R, Legood R, Burnell M, McGuire A, Raikou M, Loggenberg K, Wardle J, Sanderson S, Gessler S, Side L, Balogun N, Desai R, Kumar A, Dorkins H, Wallis Y, Chapman C, Taylor R, Jacobs C, Tomlinson I, Beller U, Menon U, Jacobs I. Cost-effectiveness of population screening for <i>BRCA</i> mutations in Ashkenazi jewish women compared with family history-based testing. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2014 Nov 30;107(1):380. (12)
P7	0.0119	
P8	0.0265	
P9	0.6536	
P10	0.2987	
P11	0.0477	
P12	0.7284	
P13	0.0119	
P14	0.2597	
P15	0.1713	
P16	0.2987	
P17	0.5300	
P18	0.8515	
P19	0.0185	
P20	0.1300	
P21	0.1713	
P22	0.2987	
P23	0.5300	
P24	0.8515	
P25	0.0185	
P26	0.1300	

Regioni, infatti nel corso dello studio è stata evidenziata una forte disomogeneità delle tariffe nelle Regioni italiane. Abbiamo tuttavia utilizzato le tariffe della Regione Lombardia per prediligere un approccio di tipo conservativo, essendo le tariffe di rimborsabilità ad oggi più alte in Italia nei Tariffari consultabili.

Nella Tabella III vengono elencate le prestazioni e i trattamenti farmacologici legati alla gestione del cancro dell'ovaio e della mammella rispettivamente.

Il costo della gestione del cancro dell'ovaio deriva maggiormente dai costi del trattamento farmacologico

disponibile, così come per il costo della gestione del cancro della mammella. Un'altra parte dei costi che compongono la spesa totale della gestione, sia del cancro dell'ovaio sia del cancro della mammella, deriva dal set di prestazioni (visite specialistiche, ecografie, esami radiografici, biopsie) erogate durante la fase di gestione della malattia. Infine, anche se non tutte le pazienti accedono alla chirurgia preventiva, l'accesso alla mastectomia e alla salpingo-ooforectomia hanno un peso importante nel costo totale. Nel nostro modello non sono stati inclusi i costi indiretti per il calcolo delle perdite di produttività.



TABELLA II - Costi generali

Item di costo	Tariffa unitaria	Frequenza	Totale	Fonte
Test <i>BRCA</i>	€1.800,00	1	€1.800,00	Nomenclatore tariffario ospedaliero Regione Lombardia (16)
Test <i>BRCA</i> familiari	€100,00	1	€100,00	Nomenclatore tariffario ospedaliero Regione Lombardia (16)
Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza cc	€3.027,00	1	€3.027,00	Nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale Ministero della Salute (17)
Mastectomia totale per neoplasie maligne senza cc	€3.341,00	1	€3.341,00	Nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale Ministero della Salute (17)

TABELLA III - Costi cancro delle ovaie e cancro della mammella

Costo gestione cancro delle ovaie	Totale costo
Visite mediche	€785,08
Test diagnostici/radiologici e di laboratorio	€2.445,35
Interventi chirurgici	€9.818,00
Trattamenti farmacologici	€76.315,00
Costo totale gestione cancro delle ovaie	<b>€89.363,43</b>
Costo gestione cancro della mammella	Totale costo
Visite mediche	€785,08
Test diagnostici/radiologici e di laboratorio	€1.823,38
Interventi chirurgici	€3.948,00
Trattamento per Her2-positivo	€45.672,00
Trattamento per Her2-negativo	€50.947,50
Costo totale gestione cancro della mammella	<b>€103.175,96</b>

### Analisi di sensibilità

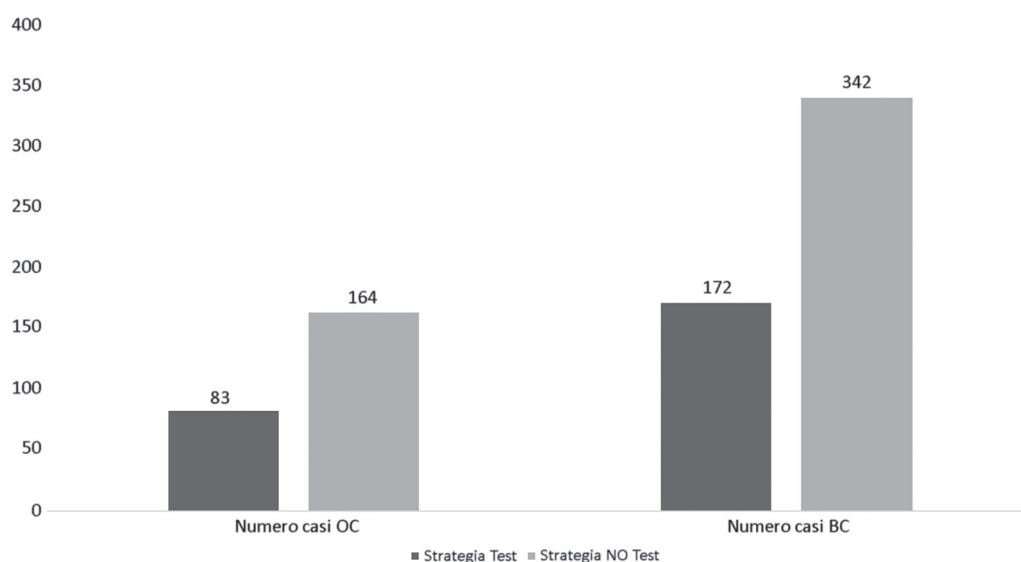
Per verificare la solidità dei risultati e l'impatto sulla spesa sanitaria dell'estensione del test genetico alle familiari delle

pazienti con *BRCA* mutato, è stata eseguita un'analisi di sensibilità multivariata sulle probabilità di transizione, sui driver dei costi e sulle tariffe del test alle malate e alle familiari. Sono state effettuate 10.000 iterazioni del modello variando casualmente e in modo simultaneo i valori dei parametri utilizzando la variabile beta per le probabilità di transizioni e la variabile gamma per i costi.

### Risultati

#### Caso base

Dai risultati del modello, applicando la *strategia test* alle pazienti e alle familiari delle stesse, si evidenzia un incremento del numero dei casi di donne che non hanno cancro ovarico e/o mammario perché sottoposte a strategie di prevenzione come la mastectomia e la salpingo-ooforectomia. Al contempo, sempre nella Figura 2, si registra un decremento sia dei casi di cancro ovarico sia dei casi di cancro mammario rispettivamente di 81 e 170 casi. Nella Tabella IV vengono elencati i costi legati alla *strategia test* applicata alle pazienti e alle familiari (€5.719.584,00) e i costi legati al relativo trattamento dei casi intercettati tramite test genetico, quindi agli interventi chirurgici come la mastectomia e la salpingo-ooforectomia (€1.762.051,89). Continuando l'analisi dei

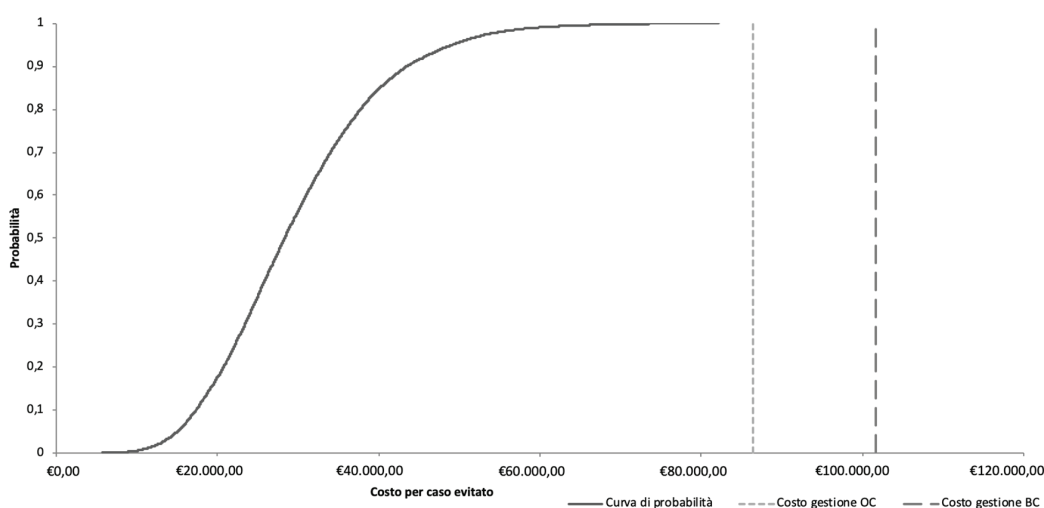


**Fig. 2** - Distribuzione della popolazione rispetto all'applicazione del test genetico *versus* strategia di attesa. BC = *breast cancer*; OC = *ovarian cancer*  
Fonte: nostra elaborazione

**TABELLA IV** - Impatto economico dell'applicazione del test genetico *versus* strategia di attesa

Costo	Strategia Test	Strategia NO Test	Differenziale
Test	€5.719.584,00	€0,00	€5.719.584,00
No OC/BC	€1.762.051,89	€0,00	€1.762.051,89
OC	€7.131.492,40	€14.183.713,41	-€7.052.221,00
BC	€18.442.244,36	€36.686.426,49	-€18.244.182,13
<b>Totale costi</b>	<b>€33.055.372,65</b>	<b>€50.870.139,90</b>	<b>-€17.814.767,25</b>

BC = *breast cancer*; OC = *ovarian cancer*



**Fig. 3** - Curva di probabilità costo-efficacia. BC = *breast cancer*; OC = *ovarian cancer*  
Fonte: nostra elaborazione

costi, si evince una diminuzione dei costi per il trattamento dei casi di cancro ovarico e cancro della mammella pari a €7.052.221,00 e €18.244.182,13 rispettivamente.

Si evidenzia che a fronte di un investimento iniziale pari a €5.719.584,00, su una popolazione target di 3.120 nuovi casi stimati per l'anno 2016, il risparmio di risorse economiche, dovuto ai casi evitati di carcinomi dell'ovaio e della mammella, risulta pari a -€17.814.767,25.

Risulta *cost-saving* attuare la strategia di estensione del test rispetto alla gestione futura di un maggior numero di casi di cancro dell'ovaio e della mammella, considerando un costo di gestione medio del carcinoma dell'ovaio pari a €89.363,43 (Tabella III) e un costo di gestione medio del cancro della mammella pari a €103.175,96 (Tabella III).

### Analisi di sensibilità

Per eseguire l'analisi di sensibilità probabilistica, sono stati considerati tutti i parametri di costo e le probabilità di transizione incluse nell'albero decisionale. Le simulazioni effettuate attraverso l'analisi di costo-efficacia sono state ordinate e presentate nella Figura 3. Le simulazioni servono a mappare l'incertezza dei risultati in modo probabilistico. Nel 100% dei casi effettuare il test genetico sia alle donne con tumore dell'ovaio diagnosticato sia alle familiari risulta *cost-saving*. In particolare, queste 10.000 simulazioni si collocano sempre al di sotto dei due threshold presentati nella Figura 3 che corrispondono

al costo che il Sistema Sanitario Nazionale dovrebbe sostenere per la gestione di pazienti con tumore dell'ovaio (€89.363,43) e/o tumore della mammella (€103.175,96).

### Discussioni e conclusioni

In conclusione, risulta importante implementare il test genetico *BRCA* a scopo preventivo, a tutte le pazienti diagnosticate con carcinoma ovarico per poi estendere il test alle loro familiari in caso di positività. Lo studio dimostra che - accertato il beneficio clinico - l'estensione di tali test diagnostici, in linea con le "Raccomandazioni per l'implementazione del test *BRCA* nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico" elaborate da AIOM - SIGU - SIBIOC - SIA-PEC-IAP (11), rappresenta un investimento costo-efficace per il Servizio Sanitario Nazionale. Contribuiscono a tale costo-efficacia la riduzione dei casi di cancro dell'ovaio e cancro della mammella, il controllo dei costi e, infine, l'effettiva equità di accesso alle cure per uguali necessità di salute da parte della popolazione.

Anche in altri Paesi europei, come il Regno Unito, l'estensione del test *BRCA* alle familiari delle pazienti con mutazione *BRCA* risulta una strategia costo-efficace, con una probabilità del 99,9% di rimanere sotto la soglia dei £20.000/QALY (24).

Inoltre, la letteratura mostra aspetti di rilevanza etica in questo contesto (25). In particolare, avendo come riferimento

i principi ispiratori del Servizio Sanitario Nazionale, vanno sottolineati i seguenti tre fattori: 1) il profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità del test; 2) il rispetto dell'autonomia, in termini di libertà e responsabilità dei soggetti coinvolti (paziente ed operatori), così come dell'adeguatezza dell'informazione rispetto ai soggetti per i quali si prevede l'esecuzione del test *BRCA*; 3) le istanze di giustizia distributiva relativamente all'equo accesso ai test.

Stante la comprovata efficacia del primo fattore, diventano decisivi i successivi due. Rispetto alla libertà e alla responsabilità delle familiari della paziente con tumore ovarico nell'accogliere la proposta di sottoporsi al test *BRCA*, è essenziale un'informazione esauriente, realistica e chiara sui benefici e i rischi dischiusi dai diversi scenari prospettabili in dipendenza del risultato del test, considerando la possibile vulnerabilità della persona.

Un modello basato sulle voci di costo esaminate può garantire e facilitare ulteriormente l'accesso al test in linea con gli aspetti etici assunti. Inoltre, la giustizia, declinata secondo socialità, sussidiarietà e solidarietà e improntata al valore-persona, giustifica in linea generale la disponibilità di presidi atti a prevenire malattie temibili come il tumore ovarico, assicurando contestualmente la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari. Ai fini della valutazione etica risulta dunque indispensabile, una volta accertata l'efficacia clinica, la disponibilità di analisi economiche che valutino il rapporto costo/efficacia e il relativo budget impact della tecnologia in oggetto, all'interno della complessità richiesta dalla situazione. Data la rilevata costo/efficacia dell'estensione dei test, come dimostrato in uno studio italiano in cui si evince dall'analisi di sensibilità probabilistica una costo-efficacia del 97% (26), e i conseguenti costi evitati, le istanze di giustizia distributiva – con particolare riferimento all'equità e alla sostenibilità economico-finanziaria e organizzativa – appaiono soddisfatte, avendo peraltro cura di monitorare l'effettiva fruibilità del test su base intra-regionale così come l'adeguata informazione sia ai candidati al test sia in termini di periodiche e aggiornate strategie di comunicazione sociale.

Uno studio americano (27) ha dimostrato che il test potrebbe ridurre il rischio di cancro al seno e cancro dell'ovaio del 23% e del 41% rispettivamente.

La mancanza in molti casi di un protocollo di diagnosi e cura che includa il test *BRCA* comporta una maggiore difficoltà di gestione della paziente da parte dell'oncologo, ma anche un ulteriore disorientamento nella paziente stessa che venga a conoscenza del test da altre fonti di informazione. In definitiva, è importante sottolineare che la diagnosi di mutazione *BRCA* ha una rilevante ricaduta sociale, con particolare riferimento alla famiglia intera, all'interno della quale altri individui, in assenza di diagnosi di tumore ma potenziali portatori di mutazione, potrebbero accedere a misure di prevenzione mirata ed evitare così l'insorgenza della neoplasia o una sua diagnosi tardiva.

Uno dei limiti dello studio riguarda l'utilizzo dell'*expert opinion* per la stima delle probabilità di transizione e dei consumi di risorse stimate. Una comparazione delle esperienze con le linee guida potrà essere effettuata in futuro per un allineamento nelle risorse consumate e nelle probabilità di

transizione. Lo sviluppo ottimale di tale studio consisterebbe nell'utilizzo di dati puntuali provenienti da registri. Ovviamente, questo è un modello che risponde all'esigenza di fornire una serie di indicazioni utili alle decisioni e come tale ha l'obiettivo di mappare tutta l'informazione; tuttavia, l'analisi di sensibilità serve a ricavare l'impatto eventuale dell'incertezza dovuta a parametri poco robusti.

Infine, possibili sviluppi futuri del presente studio includono l'adattamento e applicazione di tale modello a una popolazione di partenza con cancro della mammella, per studiare l'impatto economico dell'estensione del test anche alle familiari delle pazienti con cancro mammario.

## Acknowledgements

Desideriamo ringraziare i membri del Board che hanno contribuito a questo lavoro: Boccia S., Cerana N., Federici A., Lorusso D., Manzoli L., Mennini F.S., Sacchini D., Savarese A., Varesco L.

## Disclosures

Financial support: This study was funded by AstraZeneca (Basiglio, Italia). The views expressed here are those of the authors and not necessarily those of the funders.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflicts of interest related to the content of this article.

## Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia – 2016, Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM).
2. Linee Guida Tumori dell'Ovaio, Edizione 2016, Associazione Italiana di Oncologia Medica.
3. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2654-63.
4. Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger SE et al. Germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):235-40.
5. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 1;20(3):764-75.
6. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80-7.
7. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1329-33.
8. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C et al; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012 Jan 25;307(4):382-90.
9. Safra T, Rogowski O, Muggia FM. The effect of germ-line *BRCA* mutations on response to chemotherapy and outcome of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Mar;24(3):488-95.
10. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382-92.

11. Raccomandazioni per l'implementazione del test *BRCA* nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico. A cura del Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP.
12. Manchanda R, Legood R, Burnell M et al. Cost-effectiveness of population screening for *BRCA* mutations in Ashkenazi Jewish women compared with family history-based testing. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Nov 30;107(1):380.
13. Ahmad AS, Ormiston-Smith N, Sasieni PD. Trends in the lifetime risk of developing cancer in Great Britain: comparison of risk for those born from 1930 to 1960. *Br J Cancer.* 2015 Mar 3; 112(5):943-7.
14. Evans DG, Lalloo F, Ashcroft L et al. Uptake of risk-reducing surgery in unaffected women at high risk of breast and ovarian cancer is risk, age, and time dependent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(8):2318-24.
15. Manchanda R, Burnell M, Abdelraheim A et al. Factors influencing uptake and timing of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis. *BJOG.* 2012;119(5): 527-36.
16. Nomenclatore tariffario ospedaliero Regione Lombardia.
17. Nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale Ministero della Salute.
18. Gazzetta Ufficiale – Serie generale n. 23 del 28.1.2013 – Supplemento Ordinario n. 8, Decreto 18 ottobre 2012 Ministero della salute.
19. Allegato A al Decreto n. 119 del 12 maggio 2015, Regione del Veneto, Area Sanità e Sociale, Raccomandazioni Evidence Based, Bevacizumab - Avastin®.
20. Allegato A al Decreto n. 119 del 12 maggio 2015, Regione del Veneto, Area Sanità e Sociale, Raccomandazioni Evidence Based, Pertuzumab - Perjeta®.
21. Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, BEVACIZUMAB per l'indicazione: trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico in combinazione con paclitaxel. (09-09-2008), Regione Veneto.
22. Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, FULVESTRANT (13-09-2005), Regione Veneto.
23. Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, paclitaxel albumina - ABAXTRANE, Regione Veneto.
24. Eccleston A, Bentley A, Dyer M et al. Cost-effectiveness evaluation of germline *BRCA1* and *BRCA2* testing in UK women with ovarian cancer. *Value Health.* 2017 Apr;20(4):567-76.
25. Zeichner SB, Stanislaw C, Meisel JL. Prevention and screening in hereditary breast and ovarian cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016 Oct 15;30(10):896-904.
26. Cicchetti A, Ruggeri M, Di Brino E. Cost-effectiveness of a preventive testing strategy in relatives of patients with *BRCA* mutated ovarian cancer versus a no test strategy. *Value in Health, Volume 19, Issue 7, A696.*
27. Kwon JS, Gutierrez-Barrera AM, Young D et al. Expanding the criteria for *BRCA* mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4214-20.

# Value-based healthcare: Il nuovo approccio di AIFA alla determinazione multidimensionale del valore

Oriana Ciani<sup>1,2</sup>, Carlo Federici<sup>1</sup>, Giulia Fornaro<sup>1</sup>, Carla Rognoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CERGAS, SDA Bocconi, Milano - Italy

<sup>2</sup>College of Medicine & Health, University of Exeter, Exeter - UK

## AIFA's new approach to multidimensional value determination

In this viewpoint, we discuss the approach promoted by the Italian Drug Agency (AIFA) to the assessment of the value of new pharmaceuticals in the Italian Healthcare Service. On top of traditionally acknowledged components, such as quality adjusted life years gained and net costs, the overall value framework might include other elements such as productivity and adherence, equity, severity of disease, reduction in uncertainty, spillover effects. There is a residual dimension in the value framework that may capture the option value or reduction in fear of contagion for infectious disease treatments. We debate measurement issues on these elements of value and discuss open issues from a methodological and policy standpoint.

**Keywords:** AIFA, HTA, Value, Value-based healthcare (VBHC)

## Introduzione

Negli ultimi anni il passo dell'innovazione tecnologica da un lato, e la pressione per il contenimento dei costi a fronte di budget limitati dall'altro, hanno promosso a livello internazionale l'affermazione del paradigma che va sotto il nome di *Health Technology Assessment* (HTA), ovvero un approccio sistematico, multidimensionale e multidisciplinare a supporto delle decisioni di finanziamento o rimborsabilità delle tecnologie sanitarie (1).

La valutazione dell'impatto economico e finanziario costituisce una componente essenziale del processo di HTA. La letteratura di riferimento (2) definisce le valutazioni economiche come analisi volte a misurare e valutare i costi (valutazioni economiche parziali-analisi dei costi, analisi di impatto sul budget) insieme agli esiti di salute di due o più alternative terapeutiche (valutazioni economiche complete-analisi costo-beneficio, costo-efficacia, costo-utilità e di minimizzazione dei costi).

A livello nazionale, il concetto di costo-efficacia e di sostenibilità rispetto alla negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale

(SSN) è stato introdotto per la prima volta nel 1997 (Delibera CIPE n. 5, 30 gennaio 1997), poi successivamente richiamato dalla Delibera CIPE n. 3, del 1° febbraio 2001, e definitivamente adottato con delibera 8 aprile 2016 n. 8, che integra concretamente le valutazioni economiche nelle procedure di valutazione da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

La contrattazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche (Legge del 24 novembre 2003, n.326) per la determinazione del prezzo del medicinale si basa infatti su un dossier che le aziende farmaceutiche devono sottoporre all'AIFA, nell'ambito del quale l'azienda è invitata a supportare la proposta di prezzo e di rimborsabilità sulla base di valutazioni farmacoeconomiche a cui è riservata una sezione dedicata del rapporto (3). Per la valutazione critica di questo capitolo, AIFA adotta standard riconosciuti a livello internazionale (2,4,5). Rispetto alla misurazione dell'esito di salute, un tema su cui si dibatte da tempo con posizioni divergenti da parte di Agenzie di HTA diverse, AIFA appoggia l'uso degli anni di vita pesati per la qualità (*Quality-Adjusted Life Years*, QALY). In estrema sintesi, questo indicatore di esito esprime il beneficio relativo a una tecnologia sanitaria in termini sia di *quantità*, sia di *qualità* della vita guadagnata, quest'ultima spesso misurata attraverso strumenti validati come il questionario *EuroQol 5D* (EQ-5D) o il *Short Form 6D* (SF-6D) (6). Seppur con la consapevolezza dei limiti di questa metrica nel cogliere tutti gli elementi che concorrono alla determinazione del valore (7), l'uso dei QALY permette di confrontare tecnologie sanitarie anche molto diverse tra loro per tipologia o area terapeutica (ad esempio cardiovascolare e oncologica). La necessità di operare tali confronti, che sottende l'utilizzo delle valutazioni economiche in sanità, risponde infatti all'esigenza di definire

**Received:** February 17, 2020

**Accepted:** April 8, 2020

**Published online:** May 6, 2020

### Corresponding author:

Oriana Ciani, PhD

Via Rontgen 1

20136 Milano, Italia

oriana.ciani@unibocconi.it

in maniera strutturata e sistematica quale sia il valore relativo di una tecnologia, e se l'acquisizione e implementazione della stessa nel SSN rappresentino un uso efficiente delle limitate risorse disponibili (8).

Tuttavia, negli ultimi anni si è assistito a un rinnovato dibattito sulla definizione di valore relativamente alle tecnologie sanitarie, inclusi i farmaci, i dispositivi medici e tutti gli interventi sanitari in generale (9). Nel 2019 l'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) ha incluso tra i top trend (10) in materia di farmacoeconomia la definizione di *value assessment frameworks*, ovvero sistemi multidimensionali di definizione del valore da applicare nel contesto della valutazione di una tecnologia sanitaria e che riflettono prospettive di stakeholders diversi (ad esempio quelle del paziente, dell'azienda sanitaria e della società nel complesso). Alla base dell'uso dei *value frameworks* risiede la convinzione che, se l'analisi di costo-efficacia è un utile punto di partenza per informare le decisioni del decisore e del pagatore, ulteriori elementi normalmente non inclusi in una valutazione economica "standard" possono risultare rilevanti per alcuni livelli decisionali.

Pochi mesi fa è comparso sul sito della nostra agenzia del farmaco – <https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche> – il grafico riportato nella Figura 1. Questa immagine illustra quali siano i costrutti potenzialmente rilevanti nella definizione del valore di un medicinale rimborsato non solo nella prospettiva del SSN, ma più in generale per la società. Non è detto che queste siano necessariamente tutte le dimensioni che AIFA intenda fattivamente considerare. In ogni caso, gli studiosi e la ricerca dovranno dimostrare con quali metodologie e con quale impatto integrare nei processi decisionali dimensioni di valore ad oggi non valutate o non valutabili.



**Fig. 1** - Dimensioni del valore secondo AIFA  
Fonte: <https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche>

## QALY guadagnati e costi netti

Nel dibattito scientifico e professionale rispetto a ciò che merita considerazione nella determinazione del valore di una tecnologia sanitaria, vi è una convergenza su alcuni elementi, come la misurazione del beneficio clinico e del consumo di risorse relativi all'introduzione della tecnologia nel sistema sanitario. In particolare, il valore è associato a un profilo accettabile del confronto tra il miglioramento atteso degli esiti di salute e la differenza (spesso un incremento) dei costi rispetto a una o più alternative rilevanti. La relazione tra il beneficio ottenuto e il consumo di risorse necessario a ottenerlo viene solitamente espressa attraverso il rapporto incrementale di costo-efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER), che stima il costo incrementale che il sistema sanitario dovrebbe sostenere per ciascun paziente per ottenere un anno aggiuntivo di vita in piena salute. Nella rosa delle dimensioni del valore di AIFA, costi netti e QALY guadagnati riflettono questi due elementi del valore, ribadendo il supporto di AIFA all'utilizzo dei QALY come metrica di misurazione del beneficio clinico che combina sopravvivenza e qualità di vita (11).

## Produttività

La quantificazione monetaria delle perdite o degli incrementi di produttività nell'ambito del lavoro è una dimensione teoricamente ben studiata, ma di fatto poco considerata nelle valutazioni economiche, che generalmente assumono la prospettiva del pagatore e non del datore di lavoro o della società nel complesso. Di fatto, la scarsa diffusione delle analisi di costo-beneficio, che utilizzano la più ampia prospettiva della società, è dovuta a storiche resistenze legate alla necessità di monetizzare le perdite di produttività in queste analisi, magari in funzione del reddito degli individui. Per evitare di introdurre disuguaglianze tra individui in età lavorativa e non, e classi socio-economiche diverse, la misurazione dovrebbe riguardare il tempo "produttivo" valorizzato in base a un salario medio generico più benefit adeguati al contesto di riferimento.

Una metodologia suggerita per incorporare i più ampi effetti a livello della società, all'interno di una analisi economica, riguarda ad esempio l'uso delle analisi di costo-conseguenza, dove i diversi effetti relativi all'introduzione di una tecnologia, come quelli sulla salute e sulla perdita di produttività dei pazienti e dei loro caregivers, vengono riportati separatamente nell'analisi, lasciando poi ai decisori il compito di valutare e prioritizzare le diverse dimensioni secondo un processo informale e soggettivo. Questa metodologia permette di rappresentare le conseguenze ampie dell'introduzione di una tecnologia sanitaria, ovviando però alla necessità di attribuire un valore monetario a tutte le dimensioni identificate (12).

Gli approcci alla valorizzazione delle perdite di produttività sono diversi, ognuno presenta vantaggi e svantaggi e andrebbe stabilito quale sia la strategia preferibile per la negoziazione sul prezzo e rimborso in AIFA.

## Miglioramento dell'aderenza

Migliorare l'aderenza, per esempio attraverso schedule o modalità di somministrazione diverse, può avere effetti sia in

termini di esiti clinici (migliorare l'aderenza dovrebbe significare migliorare l'efficacia clinica della terapia), sia in termini di costi (aumentando i costi diretti dell'uso del farmaco ma indirettamente riducendo il consumo di risorse dovuto a migliori esiti), e quindi incidere sul valore reale del farmaco. Pertanto, più che una dimensione di valore a sé stante, gli effetti del miglioramento dell'aderenza, e le eventuali differenze tra le tecnologie valutate, dovrebbero essere opportunamente quantificati e incorporati all'interno delle analisi di costo-efficacia (CEA). L'impatto del miglioramento dell'aderenza rispetto al profilo di costo-efficacia potrebbe costituire un'importante componente del valore se adeguatamente quantificato. Questo richiede accorgimenti che vanno oltre la considerazione erronea di un'aderenza perfetta alla terapia da parte dei pazienti, o un'aderenza pari a quella rilevata durante uno studio registrativo controllato (13), fermo restando che i dati di aderenza reali saranno disponibili solo in fase post-marketing.

### Riduzione dell'incertezza

Questa dimensione del valore vuole premiare i vantaggi derivati dalla "medicina personalizzata" o per esempio da test diagnostici, in associazione a un farmaco, in grado di predire il livello di risposta alla terapia in modo da ottimizzare l'identificazione di una popolazione target riducendo i costi legati al trattamento o agli eventi avversi e migliorando l'aderenza (14). Un altro vantaggio associato alla riduzione dell'incertezza della risposta da parte del paziente potrebbe tradursi in benefici psicologici, anche se questi sono di difficile misurazione. Anche in questo caso, i vantaggi derivanti dalla riduzione dell'incertezza possono essere incorporati, utilizzando metodologie appropriate e validate all'interno delle valutazioni economiche e del calcolo dell'ICER.

### Severità della malattia

Questa componente del valore fa riferimento alla preferenza degli individui o della popolazione generale per guadagni di salute originati in un gruppo di pazienti che ha una prognosi peggiore, rispetto a un altro gruppo di pazienti con un livello di salute migliore. In altre parole, la qualità di vita di un paziente prima del trattamento influenza l'utilità associata al beneficio atteso.

Questa componente del valore richiama il criterio di fine vita adottato per esempio dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nel Regno Unito (15). Nel Regno Unito questo criterio prevede che, per un trattamento indicato per una piccola popolazione di pazienti con un'aspettativa di vita inferiore a 24 mesi ed evidenza robusta di estensione della sopravvivenza di almeno 3 mesi rispetto al trattamento standard, il vantaggio di sopravvivenza sia pesato con la stessa qualità di vita di un individuo sano nella stessa classe di età. In Italia abbiamo esempi da cui emerge chiaramente come la rimborsabilità, nel caso di patologie gravi, sia concessa anche in presenza di ICER molto elevati o benefici di salute subottimali.

Oltre a quanto previsto nei criteri di determinazione dell'innovatività, non esistono ad oggi definizioni di severità

della malattia da utilizzare in maniera sistematica nella determinazione del valore.

### Equità

Questa dimensione coincide con uno dei tre principi fondamentali del nostro SSN (16). Il principio di equità prevede che a tutti i cittadini sia garantita parità di accesso in rapporto a uguali bisogni di salute, indipendentemente dalla collocazione geografica, dal reddito, dallo status. Allo stesso tempo questo principio fondamentale ha il fine di superare le disuguaglianze di accesso dei cittadini alle prestazioni sanitarie. Nonostante l'importanza di questa componente del valore, dal punto di vista politico sono stati fatti relativamente pochi tentativi di integrare formalmente il principio di equità nelle valutazioni economiche, che nella versione convenzionale valorizzano principalmente un principio di efficienza rispetto a quello di equità. Alcuni esempi di considerazione di elementi di equità riguardano considerazioni *ad hoc* rispetto a malattie rare, "bisogni insoddisfatti" o severità della malattia, come discusso in precedenza. Questi concetti rientrano generalmente in quello che si definisce "bisogno insoddisfatto" (*unmet need*) (17) che, pur con alcune differenze nelle varie accezioni, comprende la disponibilità di trattamenti efficaci, la severità o *burden* della malattia, l'epidemiologia della popolazione.

Negli Stati Uniti l'*Institute for Clinical and Economic Review* ha proposto di includere questioni riguardanti l'equità consentendo agli esperti di adeguare le soglie di rapporto costo-efficacia in base a "considerazioni di contesto" (18). Altri autori hanno proposto di quantificare il trade-off (19) tra miglioramento del livello di salute totale e distribuzione di costi ed esiti nei vari gruppi di popolazione oppure di studiare la distribuzione del costo-opportunità tra i vari gruppi della popolazione (20) a seguito dell'adozione di una tecnologia.

Questi aspetti fanno riferimento all'equità da garantire su aree terapeutiche diverse. In Italia, in realtà, quello che preoccupa maggiormente è la (dis)equità di accesso, anche allo stesso farmaco, tra Regioni diverse. La cosiddetta "rimborsabilità debole", come sostengono Armeni e Costa (21), che deriva da un disallineamento temporale e decisionale tra rimborsabilità, finanziamento e diffusione di un nuovo farmaco sul territorio nazionale. Certo è che per ridurre sensibilmente le disuguaglianze nell'accesso legate a questo punto occorrerebbe una revisione profonda della governance farmaceutica nel nostro Paese.

### Spillover scientifico

Questa componente del valore intende premiare l'innovatività scientifica di una molecola che presenta, per esempio, un nuovo meccanismo di azione in grado di rispondere ai bisogni di un sottogruppo di pazienti, di avviare una nuova classe terapeutica o, in generale, quando i progressi scientifici prodotti non si limitano interamente a coloro che li realizzano (22). Esistono ad oggi studi che provano a quantificare le preferenze dei pazienti per una modalità di somministrazione (per es. iniezione sottocutanea) rispetto a un'altra (per es. farmaco orale) in setting sperimentali (23). Altri lavori si sono focalizzati sulla misurazione dei benefici di salute associati

a un trattamento che travalicano il paziente stesso e riguardano, per esempio, il caregiver, come lo studio di Al-Janabi e colleghi relativo al vaccino anti-meningococco (24). Rispetto all'operationalizzazione e inserimento di questa componente in una valutazione economica convenzionale, che di fatto trascura l'esternalità sull'innovazione futura, restano comunque ampi margini di studio e ricerca.

### Altri elementi

C'è un ultimo "petalo" nel diagramma proposto da AIFA che riguarda altri elementi probabilmente residuali o che riguardano solo alcune classi di medicinali. Questi elementi sono relativamente nuovi nel dibattito sulla determinazione del valore.

Per esempio, in ambito infettivologico, ridurre l'ansia associata al rischio di diffusione futura di una malattia, sia tra gli esposti che tra i non esposti, può essere importante per la società, anche se il numero atteso di casi è basso. Questo elemento è stato denominato riduzione della "paura di contagio" (25) e può essere quantificato usando delle *survey* per stabilire la disponibilità a pagare degli individui per eliminare la possibilità di esposizione a un agente infettivo.

Un'altra estensione proposta rispetto a un'analisi di costo-efficacia "tradizionale" riguarda quello che è conosciuto in letteratura, non solo farmacoeconomica ma anche finanziaria, come *option value* (valore dell'opzione). Questo elemento è particolarmente importante in aree patologiche che affrontano fasi di rapida innovazione. Per esempio, in oncologia il panorama delle potenziali alternative terapeutiche si è evoluto di recente grazie all'avvento dell'immunoterapia o delle terapie cellulari (CAR-T, *Chimeric Antigen Receptor T-Cell therapy*). In questo contesto, un medicinale che consenta ai pazienti di sopravvivere fino alla commercializzazione di una promettente terapia in sperimentazione ha un valore aggiuntivo, il "valore dell'opzione", definito come il vantaggio di traghettare il paziente fino alla prossima innovazione. Esistono pochi esempi ad oggi, nel melanoma metastatico (26,27), carcinoma renale e carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (28), di studi volti a stimare l'*option value*, ovvero il beneficio delle terapie al di là del controllo immediato del tumore nel dare ulteriore sopravvivenza ai pazienti che arriveranno così a beneficiare di ulteriori progressi nella ricerca e nella cura della loro patologia.

Anche in questo caso, le conseguenze e implicazioni metodologiche della considerazione dell'*option value* come dimensione di valore a sé stante, o come variabile da considerare nella quantificazione dell'ICER, rimane un tema di dibattito all'interno della comunità scientifica di riferimento e delle agenzie di HTA.

### Conclusione

Diverse autorità di HTA hanno mostrato interesse per questi nuovi approcci alla definizione del valore e AIFA si inserisce, da questo punto di vista, a pieno titolo in un dibattito vivace e interessante a livello internazionale.

Va chiarito ora, anche con l'aiuto dei ricercatori, quali siano le metodologie e le tecniche più adatte nel nostro

contesto per l'identificazione, la valutazione e l'integrazione di questi elementi del valore, soprattutto i più innovativi, durante la fase di *assessment* di una tecnologia. Più in generale, la considerazione di molteplici dimensioni del valore potrebbe richiedere inoltre la ridefinizione di regole decisionali chiare ed esplicite da applicare nella fase di *appraisal*, durante il processo di negoziazione di nuovi farmaci da rimborsare all'interno del SSN. Le possibili alternative, in ordine decrescente di fattibilità di implementazione includono:

- A) la discussione di questi elementi in un processo deliberativo basato sul dibattito tra i membri esperti delle commissioni;
- B) l'utilizzo di un approccio *Multi-Criteria Decision Analysis* (MCDA), attraverso il quale le diverse dimensioni del valore possano essere identificate, valutate e sintetizzate attraverso una metodologia strutturata ed esplicita (29);
- C) l'utilizzo del *Net Monetary Benefit* (NMB) come singola regola decisionale di riferimento.

Se da una parte la percorribilità di ciascuno di questi approcci nel contesto italiano rimane da verificare, si ritiene che l'apertura a nuove dimensioni del valore richieda contemporaneamente una revisione dell'attuale organizzazione del processo decisionale, in modo da garantire trasparenza e coerenza nelle decisioni tra aree terapeutiche e nel tempo. Ognuna delle strategie menzionate ha pro e contro e il dibattito deve necessariamente svilupparsi e continuare. Rispetto ad alcuni anni fa però, non dobbiamo più discutere del *se*, ma del *come* misurare e integrare questi elementi del valore in un quadro multidimensionale di valutazione delle tecnologie sanitarie. E questo rappresenta un grosso passo avanti per tutti.

### Ringraziamenti

Questo testo è frutto delle riflessioni proposte nell'ambito di un corso ECM dal titolo "Farmacisti ed Ematologi Executive Learning Initiative", svoltosi presso SDA Bocconi e organizzato con il supporto incondizionato di Janssen-Cilag Spa.

### Disclosures

Financial support: The authors declare no financial support.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

### Bibliografia

1. Kristensen F. EUnetHTA and health policy-making in Europe. *Euro-Health*. 2006;12:36-8.
2. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, Karl Claxton, Oxford University Press, United Kingdom 2015 4th Edition.
3. AIFA. Le valutazioni economiche sottomesse ad AIFA nei dossier di richiesta della rimborsabilità e del prezzo (P&R). [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/valutazioni\\_economiche\\_AIFA\\_PR\\_11\\_2019.pdf/8114ff8c-f4a6-60e2-6c6a-7789d6539204](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/valutazioni_economiche_AIFA_PR_11_2019.pdf/8114ff8c-f4a6-60e2-6c6a-7789d6539204)
4. Husereau D, Drummond M, Petrou S et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11(1):6.



5. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F et al. Budget impact analysis—principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14.
6. Ciani O, Federici CB. Value lies in the eye of the patients: the why, what, and how of patient-reported outcomes measures [published online ahead of print, 2020 Jan 10]. *Clin Ther*. 2020;42(1):25-33. doi:10.1016/j.clinthera.2019.11.016
7. Neumann PJ, Cohen JT. QALYs in 2018—Advantages and Concerns. *JAMA*. 2018;319(24):2473-4. doi:10.1001/jama.2018.6072
8. Sculpher MS, Claxton K, Pearson SD. Developing a value framework: the need to reflect the opportunity costs of funding decisions. *Value Health*. 2017;20(2):234-9.
9. Jommi C, Armeni P, Costa F et al. Implementation of value-based pricing for medicines. *Clin Ther*. 2020 Jan;42(1):15-24.
10. ISPOR. 2019 TOP 10 HEOR TRENDS. [https://www.ispor.org/docs/default-source/about-ispor/ispor-top-10-heor-trends-2019\\_00120190107\\_2-2.pdf?sfvrsn=c8d9948b\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/about-ispor/ispor-top-10-heor-trends-2019_00120190107_2-2.pdf?sfvrsn=c8d9948b_0)
11. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*. 2010;96:5-21.
12. Jan S. Proceduralism and its role in economic evaluation and priority setting in health. *Soc Sci Med*. 2014 May;108:257-61.
13. Hughes D, Cowell W, Koncz T et al. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations. *Value Health*. 2007;10:498-509.
14. Goldman DP, Gupta C, Vasudeva E et al. The value of diagnostic testing in personalized medicine. *Forum Health Econ Policy*. 2013;16:S87-99.
15. National institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/documents/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2>
16. Ministero della Salute. I principi del Servizio sanitario nazionale (SSN). <http://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=5073&area=Lea&menu=vuoto>
17. Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A et al. Unmet medical need: an introduction to definitions and stakeholder perceptions. *Value Health*. 2019;22(11):1275-82.
18. ICER, 2020. <https://icer-review.org/announcements/icer-seeks-public-input-for-2020-value-assessment-framework/>
19. Verguet S, Kim JJ, Jamison DT. Extended cost-effectiveness analysis for health policy assessment: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2016;34:913-23.
20. Asaria M, Griffin S, Cookson R. Distributional cost-effectiveness analysis: a tutorial. *Med Decis Making*. 2016;36:8-19.
21. Armeni P, Costa F. Farmaci e rimborsabilità debole: i legami mancanti per una tutela equa del diritto alle terapie. *Il Sole 24 ORE Sanità* 25 Ottobre 2018. <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2018-10-25/farmaci-e-rimborsabilita-debole-legami-mancanti-una-tutela-equa-diritto-terapie-120907.php?uuid=AEwG1XVG>
22. Garrison LP, Kamal-Bahl S, Towse A. Toward a broader concept of value: identifying and defining elements for an expanded cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2017;20:213-6.
23. Schoenen J, Pascual J, Rasmussen S et al. Patient preference for eletriptan 80 mg versus subcutaneous sumatriptan 6 mg: results of a crossover study in patients who have recently used subcutaneous sumatriptan. *Eur J Neurol*. 2005 Feb;12(2):108-17.
24. Al-Janabi H, Van Exel J, Brouwer W et al. Measuring health spillovers for economic evaluation: a case study in meningitis. *Health Econ*. 2016 Dec; 25(12):1529-44.
25. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison Jr LP et al. Defining elements of value in health care—a health economics approach: an ISPOR Special Task Force report [3]. *Value Health*. 2018;21(2):131-9.
26. Li M, Basu A, Bennette C et al. How does option value affect the potential cost-effectiveness of a treatment? The case of ipilimumab for metastatic melanoma. *Value Health*. 2019;22(7):777-84.
27. Thornton Snider J, Seabury S, Tebeka MG et al. The option value of innovative treatments for metastatic melanoma. *Forum Health Econ Policy*. 2018 Jun 21;21(1).
28. Thornton Snider J, Batt K, Wu Y et al. The option value of innovative treatments for non-small cell lung cancer and renal cell carcinoma. *Am J Manag Care*. 2017 Oct 1;23(10):e340-e346.
29. Kolasa K, Zah V, Kowalczyk M. How can multicriteria decision analysis support value assessment of pharmaceuticals? – Findings from a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(4):379-91. doi:10.1080/14737167.2018.1467759

# Valutazione dell'utilizzo di Floseal<sup>®</sup>, un agente emostatico topico, in chirurgia cardiotoracica

Rossella Di Bidino<sup>1</sup>, Luz Irene Urbina<sup>2</sup>, Marco Oradei<sup>1</sup>, Americo Cicchetti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità Tecnologie Sanitarie, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma - Italia

<sup>2</sup>Graduate School of Health Economics and Management (ALTEMS) – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italia

## Evaluation of the use of Floseal<sup>®</sup>, a topical hemostatic agent, in cardiothoracic surgery

**Introduction:** Achieving haemostasis is critical in surgical procedures. Surgical bleeding is associated with an increased risk of mortality and morbidity with consequences at both clinical and organizational level, and with significant economic implications. In addition to conventional methods for controlling intraoperative bleeding, many topical adjunctive hemostatic products are available; among them Floseal<sup>®</sup> (Baxter Healthcare Corporation), a gelatin-based hemostatic matrix.

The aim of this study is to provide an updated systematic literature review of Floseal<sup>®</sup> in cardiac surgery and estimate its associated economic impact in an Italian hospital.

**Methods:** A literature search was conducted in MEDLINE and the Cochrane Library over the period 2013-2016 to identify new publications related to Floseal<sup>®</sup> in cardiac surgery, in addition to those already included in the systematic review of Echave et al. Furthermore, we investigated the economic impact of the use of Floseal<sup>®</sup> adapting the model elaborated by Tackett et al. to the Italian NHS. Four new studies were selected.

**Results:** High variability in surgical procedures, choice of hemostatic products compared to Floseal<sup>®</sup> and outcome definition is confirmed. Clinical, organizational, and economics endpoints were investigated. A cost-consequence analysis estimated relevant savings. A scenario analysis, despite showing a high variability in patient level savings (€ 441-2.831), confirmed economic advantages associated with Floseal<sup>®</sup>.

**Discussion:** Results support prior research both in terms of heterogeneity of evidence on the effectiveness of Floseal<sup>®</sup> in cardiac surgery and cost implications. The use of Floseal<sup>®</sup> achieves substantial cost savings in a hypothetical Italian hospital with a cardiac surgery unit.

**Keywords:** Cardiac surgery, Economic impact, Floseal<sup>®</sup>, Flowable hemostatic matrix

## Introduzione

Ottenere l'emostasi, ossia l'arresto di una emorragia, è un obiettivo fondamentale in chirurgia. L'emorragia peri-operatoria è uno dei fattori che contribuisce maggiormente alla morbilità e mortalità operatoria e post-operatoria con ripercussioni non solo cliniche, ma anche a livello organizzativo (durata degli interventi chirurgici e della degenza, necessità di re-interventi) ed economico, sia in termini di costi diretti che indiretti.

I pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia sono esposti in particolare al rischio di sanguinamenti data la natura degli stessi. Da uno studio retrospettivo (1) è emerso che nel 45,8% dei casi si rende necessario il ricorso a trasfusioni. Inoltre, per i pazienti con sanguinamenti i costi sostenuti sono superiori del 31% nella chirurgia cardiaca e del 93% nel caso di chirurgia vascolare.

L'emostasi può essere ottenuta tramite l'applicazione di metodi tradizionali meccanici, terapia a base di componenti del sangue o l'utilizzo sistemico o topico di agenti emostatici. Sul mercato sono disponibili diversi agenti emostatici che si distinguono in base alla natura del materiale (derivati animali, umani, vegetali e sintetici), al meccanismo d'azione e alla classe di appartenenza. Gli emostatici topici, sigillanti e adesivi sono considerati dispositivi medici. La Tabella I riporta gli agenti emostatici, provvisti del marchio CE di autorizzazione per l'immissione in commercio nei Paesi dell'Unione Europea o con iter negoziale concluso.

Le linee guida non specificano quale agente emostatico sia consigliabile in cardiocirurgia. Recentemente la *Society for the Advancement of Blood Management* ha costituito un *International Hemostatic Expert Panel* che, sulla base delle

Received: November 29, 2019

Accepted: March 16, 2020

Published online: May 20, 2020

### Corresponding author:

Rossella Di Bidino

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Largo Agostino Gemelli 8

00168 Roma, Italia

rossella.dibidino@policlinicogemelli.it

**TABELLA I** - Descrizione degli agenti emostatici utilizzati in chirurgia cardiaca e spinale (2,3)

Prodotto	F	DM	Tipo di agente			Descrizione
			ET	S	A	
BioGlue® (CryoLife)		x		x	x	Soluzione collosa di albumina di siero bovino e glutaraldeide
Coseal, sigillante chirurgico (Baxter Healthcare)		x		x		Idrogel sintetico di due polietilenglicoli
<b>Floseal®, matrice emostatica (Baxter Healthcare)</b>		x	x			Matrice di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana
Gelfoam® (Pfizer)		x	x			Spugna assorbibile di gelatina di origine suina
Glubran 2™ (MediVogue)		x		x		Base cianoacrilica + monomero sintetizzato
Hemaseel APR™		x		x		Collagene composto da trombina, fibrinogeno e aprotinina
Hemopatch (Baxter Healthcare)		x		x		Collagene derivato da derma bovino rivestito da NHS-PEG
Spongostan™ (Ethicon)		x	x			Spugna assorbibile di gelatina suina
<b>Surgicel® (Ethicon)</b>		x	x			Cellulosa rigenerata ossidata
<b>Surgiflo® (Ethicon)</b>		x	x			Gelatina suina riassorbibile +/- trombina
Tabotamp® (Ethicon)		x	x			Cellulosa di origine vegetale
Tachosil® (Baxter Healthcare)	x			x		Spugna con fibrinogeno umano e trombina umana
Tisseel® (Baxter Healthcare)	x		x	x		Soluzione di proteine umane (fibrinogeno, aprotinina, fattore XIII) + soluzione di trombina e cloruro di calcio
Tissucol (Baxter Healthcare)	x			x	x	Soluzione di proteine plasmatiche umane coagulabili (fibrinogeno, fibronectina plasmatica, fattore XIII, plasminogeno, aprotinina) + soluzione di trombina e cloruro di calcio

F = farmaco; DM = dispositivo medico; ET = emostatico topico; S = sigillante; A = adesivo.

evidenze scientifiche a disposizione, ha definito un algoritmo per guidare nella scelta delle varie tipologie di trattamenti a disposizione (4).

Tra gli agenti emostatici utilizzabili vi è Floseal® (Baxter Healthcare Corporation), una matrice gelatinosa di collagene con trombina a elevata concentrazione (2500 UI), derivata da bovino, indicata quando le procedure tradizionali sono inefficaci o non praticabili. L'azione emostatica di Floseal® dipende sia dall'effetto della gelatina di collagene, sia dall'effetto della trombina. Il collagene agisce con un effetto tampone. Infatti, i granuli a contatto col sangue creano una barriera meccanica che determina un rallentamento del sanguinamento, mentre l'esposizione del fibrinogeno endogeno a un'elevata concentrazione di trombina favorisce la rapida formazione del coagulo di fibrina.

Ispirandosi all'approccio del *Health Technology Assessment* (HTA), per comprendere le ripercussioni nella pratica clinica dell'utilizzo di un agente emostatico specifico quale Floseal®, è stata condotta una valutazione multidimensionale al fine di fornire elementi utili per supportare le scelte dei vari decisori (clinici, management) coinvolti. La valutazione è stata limitata all'impiego di Floseal® negli interventi di chirurgia cardiotoracica.

## Metodi

Le dimensioni di HTA che sono state prese in esame sono state: l'efficacia, la sicurezza e l'impatto economico. L'efficacia e la sicurezza sono state valutate sulla base di una revisione sistematica di letteratura. A questa si è affiancata un'analisi di costo-conseguenza per valutare l'impatto dell'uso di Floseal® nella pratica clinica nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), anche in considerazione del fatto che le evidenze disponibili sono solitamente riferite ad altri contesti nazionali. Quindi è stato condotto un adattamento utilizzando valori di riferimento italiani.

La Tabella II riporta la domanda di ricerca (PICO model) con la specifica della popolazione di riferimento oggetto della valutazione (P), l'intervento o gli interventi sui quali si sta indagando (I), il comparatore o i comparatori (C) e gli outcome di riferimento (O). Il confronto effettuato è Floseal® *versus* tutte le procedure e gli agenti emostatici topici riportati nella Tabella I e considerati come un unico omnicomprensivo comparatore. Il confronto effettuato è uno-a-molti e non uno-a-uno. L'intento non è individuare il miglior agente emostatico, ma individuare, se presente, il valore aggiunto di Floseal® rispetto alle alternative attualmente disponibili.

TABELLA II - PICO Model

<b>Popolazione</b>	La popolazione di interesse è rappresentata dai pazienti sottoposti a interventi di chirurgia cardiaca, in modalità laparoscopica o aperta
<b>Intervento</b>	Matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana Floseal® come agente emostatico, utilizzata singolarmente o in combinazione con altri agenti
<b>Comparatore</b>	Procedure convenzionali ad azione emostatica; altri agenti emostatici topici, utilizzati singolarmente o in combinazione. Altri nomi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgiflo® con e senza trombina</li> <li>• Surgicel® con e senza trombina</li> <li>• Gelfoam® con e senza trombina</li> </ul>
<b>Outcome</b>	Sicurezza, efficacia, aspetti economici, aspetti organizzativi Specifiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sanguinamenti post-operatori</li> <li>• Successo nell'ottenimento dell'emostasi</li> <li>• Tempo per l'emostasi</li> <li>• Trasfusioni</li> <li>• Complicazioni</li> <li>• Re-interventi</li> <li>• Mortalità</li> <li>• Degenza</li> <li>• Durata dell'intervento</li> </ul>
<b>Tipologia degli studi</b>	Studi comparativi sperimentali o osservazionali Valutazioni economiche In testo completo o come <i>abstract</i> (presentati a convegni non precedenti al 5 luglio 2014)
<b>Setting clinico</b>	Ospedale

### Revisione di letteratura

Il punto di partenza è stato la recente revisione sistematica di letteratura condotta da Echave et al. (5), che ha considerato diverse aree chirurgiche (cardiaca, ginecologica, ortopedica, urologica ecc.).

La stringa di ricerca è stata aggiornata e integrata in termini di ambiti di utilizzo clinico, periodo temporale coperto e lingua delle pubblicazioni ricercate (Tab. III). L'obiettivo è stato identificare gli articoli pubblicati dall'1 settembre 2013 all'1 luglio 2016 per la sola cardiocirurgia.

La ricerca è stata effettuata il 5 luglio 2016 nelle banche dati MEDLINE (attraverso il motore di ricerca PubMed) e Cochrane Library. Tre ricercatori hanno selezionato indipendentemente le pubblicazioni. Le difformità di giudizio sono state affrontate tramite discussione tra i valutatori. Il processo è stato ripetuto e verificato a gennaio 2019 adottando la stessa stringa di ricerca.

Inoltre, sono stati analizzati gli alert e le recall presenti nei seguenti database: la sezione sugli avvisi di sicurezza del sito del Ministero della Salute; *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) del Regno Unito; *Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts* della *Food and Drug Administration* (FDA); il *Manufacturer and User Facility Device Experience* (MAUDE) dell'FDA.

### Analisi di costo-conseguenza

Adottando la prospettiva di una struttura ospedaliera è stata condotta un'analisi di costo-conseguenza per stimare l'impatto economico associato all'utilizzo di Floseal® o di altro agente emostatico topico (Surgiflo®, Gelfoam® con o senza trombina) durante gli interventi di chirurgia cardiaca.

Il modello di costo-conseguenza adottato rappresenta un adattamento al contesto italiano del modello elaborato e validato da Tackett et al. (6,7). L'analisi considera pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca primaria (coronarica, valvolare o combinata) e/o chirurgia dell'aorta toracica programmata. Il modello non si basa su un ospedale specifico, ma considera un ipotetico ospedale (italiano nel nostro caso) dotato di una struttura cardiocirurgica.

Il modello scelto si basa sui seguenti parametri clinici: tempo medio per l'emostasi; necessità di trasfusione di sangue o di emocomponenti nel periodo intra e post-operatorio; necessità di re-intervento chirurgico per sanguinamento nell'immediato post-operatorio; complicanze maggiori (ictus, shock, sepsi, infarto miocardico) e minori (insufficienza renale, insufficienza respiratoria, supporto inotropo >24 ore) (8). Ad ogni parametro clinico è associato un costo. L'output del modello è la stima dell'impatto economico su base annua dell'utilizzo degli agenti emostatici selezionati.

TABELLA III - Stringa di ricerca in MEDLINE

Ricerca	Dettagli	
#1	Surgery	((((surgery) OR "Surgical Procedures, Operative" [Mesh]) OR "General Surgery" [Mesh]) OR "surgery" [Subheading]) OR "Thoracic Surgery" [Mesh]) OR "Thoracic Surgical Procedures" [Mesh])
#2	Thrombin	((thrombin [MeSH Terms]) OR thrombin [All Fields]) OR factor viiia [MeSH Terms]) OR factor viiia [All Fields]
#3	Matrix	((matrix bands [All Fields]) OR Matrix Metalloproteinases, Membrane-Associated [MeSH]) OR Hemostatic Matrix
#4	Gelatin	((((gelatin [MeSH Terms]) OR gelatin [Text Word]) OR gelatin sponge, absorbable [MeSH Terms]) OR gelatin sponge, absorbable [All Fields]) OR surgical sponges [MeSH Terms]) OR (surgical [All Fields] AND sponges [All Fields]) OR surgical sponges [All Fields]
#5	Sealant	Sealant [All Fields]
#6	Floseal	Floseal [All Fields]
#7	Matrix and thrombin	#3 AND #2
#8	Matrix and gelatin	#3 AND #4
#9	Matrix and sealant	#3 AND #5
#10	Product Matrix	#7 OR #8 OR #9
#11	Thrombin and matrix	#2 AND #3
#12	Thrombin and gelatin	#2 AND #4
#13	Thrombin and sealant	#2 AND #5
#14	Product Thrombin	#11 OR #12 OR #13
#15	Product	#10 OR #14
#16	Final Product	#15 OR #6
#17	Final	#16 AND #1
#18	Final 04Jul2016	#17 AND (((("2013/09/01" [PDAT]: "2016/07/31" [PDAT]) AND (Spanish[lang] OR English[lang] OR Italian[lang]))) NOT "case reports" [Publication Type]) NOT "animals" [MeSH Terms:noexp])

Al pari di quanto effettuato da Tackett et al. (6,7), l'analisi di sensibilità è stata condotta applicando una variazione del  $\pm 20\%$  ai parametri del modello.

I valori assegnati ai parametri clinici del modello sono stati scelti sulla base dei risultati della revisione di letteratura e sono stati validati da esperti clinici in cardiocirurgia, mentre per definire i costi associati ai parametri del modello sono state considerate le evidenze disponibili nella letteratura scientifica, economica e nei Registri nazionali disponibili. Anche la scelta di adottare per l'analisi di sensibilità il range del  $\pm 20\%$  è stata validata o meno sulla base delle evidenze di letteratura disponibili e del parere di esperti clinici.

## Risultati

### Revisione di letteratura

La strategia di ricerca ha prodotto 125 risultati, di questi ne sono stati selezionati 4 (Fig. 1) per la chirurgia

cardioracica. Gli studi selezionati sono: un trial clinico randomizzato (RCT) condotto in Italia (8), due analisi basate su *real world evidence* (RWE) tratte dal database amministrativo Premier relativo all'attività ospedaliera statunitense (6,7,9) e un'analisi economica (7).

Gli interventi considerati sono di chirurgia elettiva cardiaca primaria (coronarica, valvolare o combinata) o dell'aorta toracica (8), procedure di bypass aorto-coronarico (CABG), o sostituzione o riparazione di valvola cardiaca (9), interventi (elettivi, di emergenza o di urgenza) di CABG o di chirurgia aortica, valvolare, o valvolare con CABG (6).

Gli agenti emostatici di confronto negli studi selezionati sono stati Surgicel® o Gelfoam® (8), Surgicel® con trombina e Gelfoam® con trombina (9) e il solo Surgiflo® (6).

Gli endpoint considerati in questi studi sono:

- clinici: il tempo e il tasso di successo nell'ottenimento dell'emostasi, il sanguinamento post-operatorio ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), il numero di trasfusioni, la necessità di re-intervento per

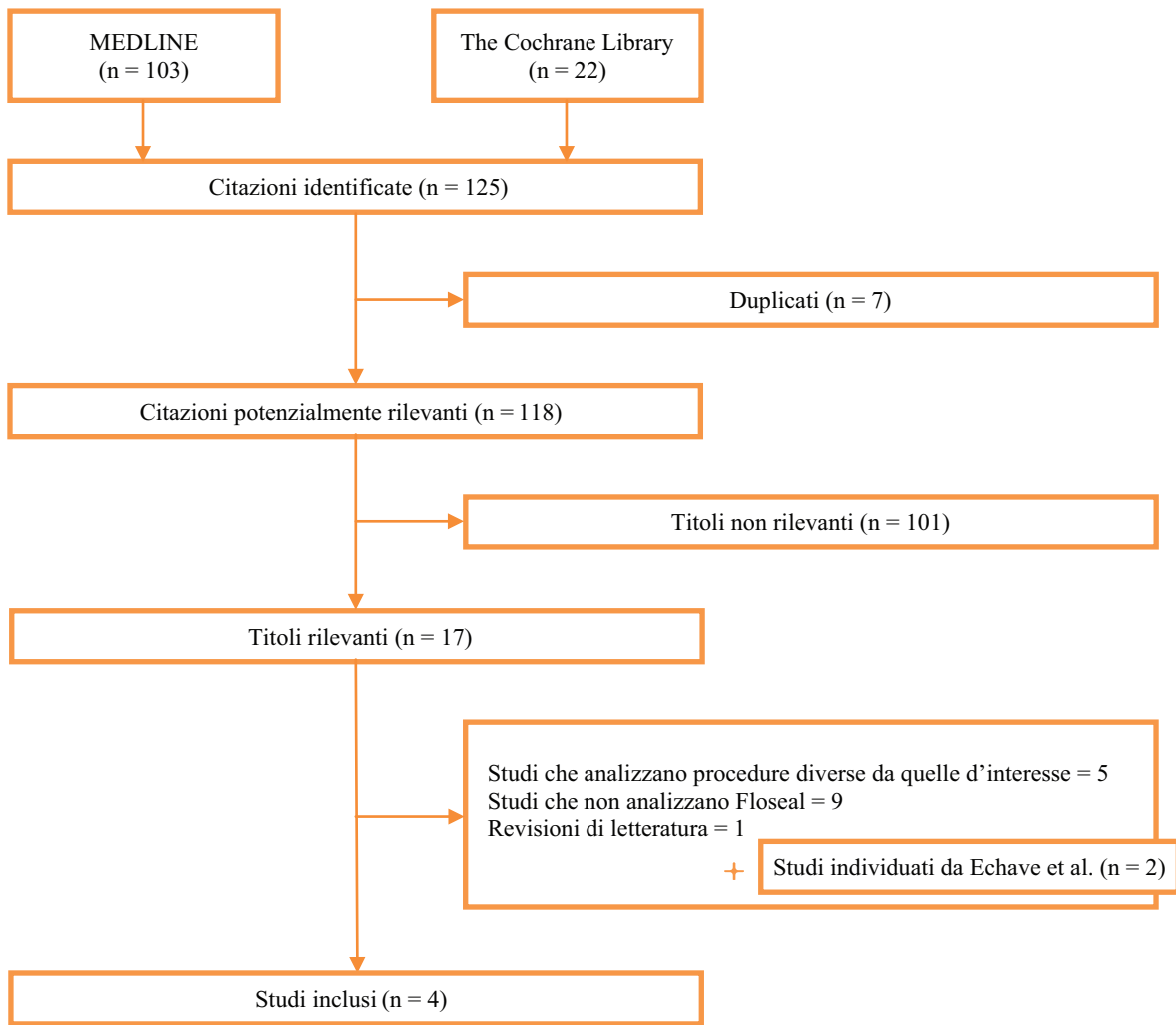


Fig. 1 - Flow chart della ricerca di letteratura

sanguinamento, le complicanze minori e maggiori e la mortalità intraoperatoria;

- economici: si è andato a stimare il costo per complicanza clinica, trasfusione o re-intervento evitato o per minuto di sala operatoria risparmiato;
- organizzativi: la durata dell'intervento e della degenza o il superamento della degenza attesa.

I risultati dei 4 studi disponibili in letteratura sono riportati nella Tabella IV.

La Tabella V riassume e compara le evidenze disponibili per ciascun endpoint considerato. Per la durata delle procedure chirurgiche emergono differenze significative nello studio di Tackett et al. (6), indipendentemente dai confronti effettuati; per gli altri endpoint, le differenze non sono sempre statisticamente significative negli studi selezionati. Solo uno studio [Nasso et al. (8)] fornisce evidenze in merito ai seguenti endpoint: successo e tempo dell'emostasi, entità del sanguinamento, durata della permanenza in terapia intensiva.

Per gli aspetti relativi alla sicurezza, sono stati emanati 2 alert per Floseal® da parte del Ministero della Salute e 1 FDA Recalls & Safety Alert. Mentre Surgiflo® ha avuto 3 FDA Recalls & Safety Alert. L'FDA MAUDE ha emanato 349 report per Floseal® versus i 263 di Surgicel®, i 55 per Gelfoam® e i 9 per Surgiflo®.

**Analisi di costo-conseguenza**

La revisione di letteratura ha permesso di definire il valore dei parametri utilizzati per l'analisi di costo-conseguenza (Tabella VI). Come in Tackett et al. (6,7), il principale riferimento rimane lo studio di Nasso (8). In aggiunta, per l'adattamento alla realtà italiana sono stati utilizzati i dati resi disponibili dalla Società Italiana di Chirurgia Cardiaca.

Lo studio di Nasso et al. (8) è stato condotto presso il Centro di Ricerche e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II" di Campobasso nel 2005. Si è trattato di uno studio randomizzato controllato, che ha arruolato i pazienti sottoposti a intervento programmato di

TABELLA IV - Risultati degli studi selezionati

Autore, anno Paese	Tipo di studio	Pazienti, Intervento chirurgico	Comparatori (n)	Endpoint primario	Endpoint secondari	Risultati principali
Krishnan et al. 2009 (9) Stati Uniti	Analisi retrospettiva di database amministrativi	Pazienti ricoverati e sottoposti a procedura chirurgica, nella quale sia stato utilizzato un solo agente emostatico	Floseal® (1.603) Surgicel® + trombina (17.507) Gelfoam® + trombina (10.348) Altri agenti emostatici (baseline-terapia di confronto) (7.492)	Degenza superiore alla degenza attesa	Degenza superiore al doppio della degenza attesa	Floseal® è stato associato a una minore probabilità di superamento della degenza attesa rispetto al comparatore (OR = 0,791; IC = 0,685-0,914; p < 0,01) Un minore tasso di pazienti trattati con Floseal® ha superato la degenza attesa rispetto al comparatore (IRR = 0,891; IC = 0,869-0,913; p < 0,01) Un minore tasso di pazienti trattati con Surgiflo® + trombina ha superato del doppio la degenza attesa rispetto al comparatore (IRR = 0,959; IC = 0,932-0,987; p < 0,01)
Nasso et al. 2009 (8) Italia	Studio randomizzato controllato	Pazienti sottoposti a chirurgia elettiva <b>Intervento chirurgico:</b> Chirurgia cardiaca primaria (coronarica, valvolare, o combinata) Chirurgia dell'aorta toracica	Floseal® (209) Surgicel® o Gelfoam® (206)	Tasso di successo nell'ottenimento dell'emostasi Tempo per l'emostasi Sanguinamento post-operatorio (ml/m <sup>2</sup> ) Numero di trasfusioni di prodotti ematici Necessità di re-intervento chirurgico per sanguinamento	Degenza in terapia intensiva Complicanze maggiori (ictus, shock, sepsi o infarto del miocardio) Complicanze minori (insufficienza renale o respiratoria, o supporto inotropo > 24 ore) Mortalità intraoperatoria	I pazienti trattati con Floseal® hanno presentato maggiori tassi di successo nell'ottenimento dell'emostasi e tempi più corti per il raggiungimento dell'emostasi (p < 0,001), così come tassi di sanguinamento post-operatorio e di trasfusione significativamente minori (p < 0,001) Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi in termini di necessità di re-intervento per sanguinamento. Tuttavia, nell'analisi della sottopopolazione di pazienti che hanno presentato emorragia intraoperatoria, è stato osservato che meno soggetti trattati con Floseal® sono stati sottoposti a re-intervento (4,5% vs 13,5%, p = 0,04) Non vi sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di degenza in terapia intensiva (p = 0,36), complicanze maggiori (p = 0,95) né mortalità intraoperatoria (p = 0,97)

(Continua)

TABELLA IV - (Continua)

Autore, anno Paese	Tipo di studio	Pazienti, intervento chirurgico	Comparatori (n)	Endpoint primario	Endpoint secondari	Risultati principali
Tackett, Calcaterra, et al. 2014 (6) Stati Uniti	Analisi retrospettiva di database amministrativi	Pazienti ospedalizzati a causa di una chirurgia elettiva, di emergenza o di urgenza; a cui sia stata somministrata eparina e protamina	<b>Gruppo A:</b> Floseal® (4.480) Surgiflo® (326) <b>Gruppo B:</b> Floseal® + sigillanti di fibrina, sigillanti, o polvere riassorbibile di polisaccaride emisferico microporoso (MPH) (7.730) Surgiflo® + sigillanti di fibrina, sigillanti, o MPH (646) <b>Gruppo C:</b> Floseal® + Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (10.180) Surgiflo® + Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (736)	Complicanze maggiori Complicanze minori Necessità di re- intervento per sanguinamento Mortalità Necessità di trasfusione Degenza Durata dell'intervento		I pazienti trattati con Surgiflo® sono stati associati a rischi significativamente più elevati di complicanze maggiori (OR = 2,21; IC95% = 1,34-3,35; p = 0,001), complicanze minori (OR = 1,84; IC95% = 1,33-2,55; p = 0,001), trasfusioni (OR = 4,90; IC95% = 3,50-6,87; p < 0,001) e maggiore durata dell'intervento (differenza media aggiustata = 64 minuti, p < 0,001) rispetto ai pazienti trattati con Floseal® I pazienti trattati con Floseal® presentano una minore necessità di re-intervento per sanguinamento rispetto ai pazienti trattati con Surgiflo® (IRR = 2,01; p = 0,04) I pazienti trattati con Floseal® presentano un minore numero di giornate di degenza rispetto a quelli trattati con Surgiflo®
Tackett, Sugarman, et al. 2014 (7) Stati Uniti	Analisi costo- conseguenza Dati clinici tratti dallo studio di Nasso et al. 2009	Pazienti tratti da Nasso et al. 2009	Matrice emostatica fluida (Floseal®) (600) Agente emostatico non fluido (Surgicel® o Gelfoam®) (600)	Costo risparmiato per ogni conseguenza clinica (complicanze gravi, complicanze minori, interventi chirurgici di revisione, trasfusioni, tempo addizionale di utilizzo della sala operatoria)	Numero di eventi evitati per ogni conseguenza	L'utilizzo di una matrice emostatica fluida (Floseal®) negli interventi di cardio-chirurgia, piuttosto che un agente emostatico non fluido (Surgicel® o Gelfoam®), potrebbe comportare una riduzione di 33 complicanze gravi, 76 complicanze minori, 54 interventi chirurgici di revisione, 194 trasfusioni e 242 ore di tempo di utilizzo della sala operatoria, corrispondenti a un risparmio di 5,38 milioni di dollari



TABELLA V - Sintesi delle evidenze disponibili

Tipologia di studio	RCT	Analisi di database amministrativi			Analisi economica	
Riferimento bibliografico	(8)	(9)	(6)			(7)
Endpoint			Floseal® vs Surgiflo®	Floseal® vs Surgiflo® con MPH	Floseal® vs Surgiflo® in combinazione con Gelfoam® o Surgicel®	
Mortalità						
Complicanze maggiori						
Complicanze minori						
Successo dell'emostasi						
Tempo per l'emostasi						
Volume di sangue perso						
Re-intervento per sanguinamento						
Trasfusioni						
Durata della degenza						
Degenza in terapia intensiva						
Durata della procedura						
Quantità di emostatico utilizzata						
Costo emostatico						
Costo-risparmio						

Per interpretare le caselle, nel confronto Floseal® versus comparatore:

Risultato significativamente migliore del comparatore	Differenza non significativa	Endpoint non analizzato
---	------------------------------	-------------------------

chirurgia cardiaca primaria (coronarica, valvolare o combinata) e/o chirurgia dell'aorta toracica. Gli agenti emostatici coinvolti sono stati Floseal®, Surgicel e Gelfoam® (Tab. IV).

Nella presente analisi è stato considerato un ipotetico ospedale italiano con un volume operatorio medio di 665 interventi/anno. Tale valore è stato tratto dai dati di attività disponibili relativi a 23 strutture cardiocirurgiche situate in 16 Regioni italiane (10). Sulla base dello studio di Nasso et al. (8), il numero di pazienti con emorragie intraoperatorie che richiedono il ricorso ad agenti emostatici sarebbe pari a 51,6%, tuttavia le evidenze riportano che l'evoluzione delle tecniche operatorie e dell'expertise degli operatori sta portando a una diminuzione di questa percentuale, come emerge dallo studio di Brouwers et al. (11) relativo a 4 ospedali olandesi. Un confronto con alcuni cardiocirurghi italiani ha ulteriormente confermato questo trend, pur non fornendo valori di riferimento robusti. Gli autori della presente analisi hanno quindi deciso di utilizzare una percentuale di riferimento per il *base case* pari al 40%, e rispetto a tale valore sono state fatte le opportune variazioni nell'analisi di scenario.

Le componenti di costo considerate sono state:

- il costo dell'intervento chirurgico, per il quale sono state considerate le stime presentate dal Network

Italiano Sanitario (N.I.San.) relative al periodo 2011-2012, aggiustate per l'inflazione al 2017, relative al DRG 110 (interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza complicanze) (12);

- il costo delle complicanze, il quale è stato calcolato come la differenza tra il costo assegnato al DRG 111 (interventi maggiori sul sistema cardiovascolare con complicanze) e il costo assegnato al DRG 110 dal N.I.San;
- il costo di sala operatoria, per il quale si è considerato il risultato dell'analisi di Berti et al. (13) basata sui dati di 4 Regioni italiane (Piemonte, Emilia Romagna, Lazio, Sicilia);
- il costo delle trasfusioni di sangue o di emocomponenti, comprendente sia i costi diretti italiani (14) (€ 185,6) sia una stima dei costi indiretti. Shander et al. (15) stima che il costo totale sostenuto a livello ospedaliero possa essere tra 3,2 e 4,8 volte il costo di acquisizione degli emoderivati.

Al fine di verificare la robustezza delle stime, è stata condotta un'analisi di sensibilità multivariata basata su due scenari alternativi. Per la maggioranza dei parametri è stato applicato il range di variabilità adottato da Tackett et al. (6) ( $\pm 20\%$ ).

TABELLA VI - Parametri dell'analisi di costo-conseguenza

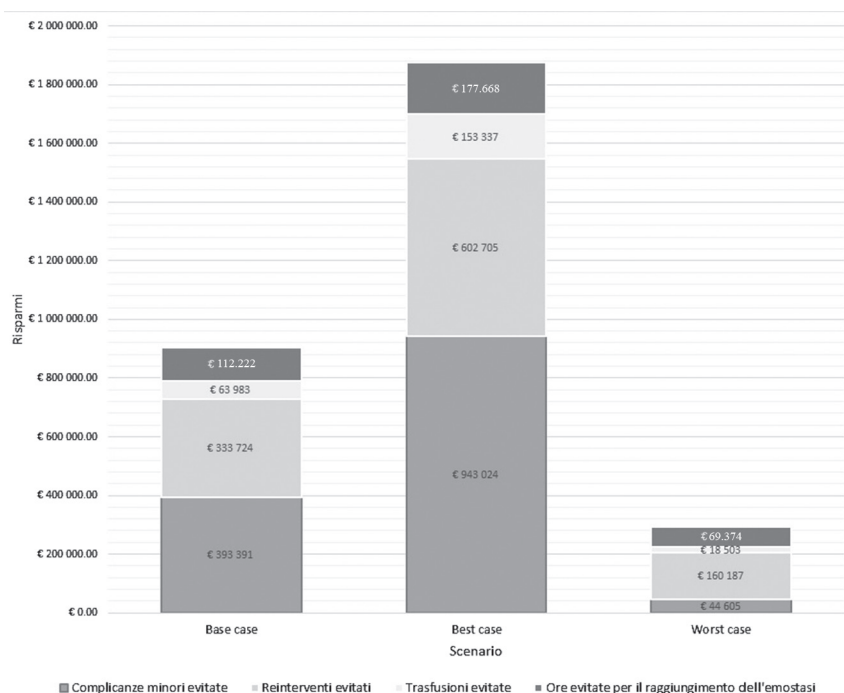
	Scenario			Referenze
	Base case	Best case	Worst case	
Numero interventi di cardiocirurgia	665	665	665	(10)
Pazienti che richiedono un agente emostatico				(8) + (11) + esperti
%	40%	52%	32%	
N.	266	346	213	
<b>Parametri clinici</b>				
Tempo per l'emostasi (min)				(8)
<i>Floseal®</i>	32,1	29,7	34,5	
<i>Comparatore</i>	56,3	59,4	53,2	
<b>Minuti evitati</b>	<b>24,2</b>	<b>29,7</b>	<b>18,7</b>	
Numero di pazienti che richiedono trasfusioni				(6,7)
<i>Floseal®</i>	75	77	72	
<i>Comparatore</i>	161	250	103	
<b>Eventi evitati</b>	<b>86</b>	<b>172</b>	<b>31</b>	
Percentuale di pazienti che richiedono trasfusioni				(6,7)
<i>Floseal®</i>	28,2%	29,1%	27,1%	
<i>Comparatore</i>	60,6%	93,8%	38,8%	
<b>Eventi evitati</b>	<b>53,5%</b>	<b>68,9%</b>	<b>30,2%</b>	
Numero di pazienti che richiedono un re-intervento				(6,7)
<i>Floseal®</i>	12	12	11	
<i>Comparatore</i>	36	56	23	
<b>Eventi evitati</b>	<b>24</b>	<b>43</b>	<b>11</b>	
Tasso di complicanze minori				(6,7)
<i>Floseal®</i>	56	57	53	
<i>Comparatore</i>	89	138	57	
<b>Eventi evitati</b>	<b>34</b>	<b>81</b>	<b>4</b>	
<b>Parametri economici</b>				
Costo dell'intervento chirurgico (€)				(12)
<i>Con complicanze</i>	25.585	25.585	25.585	
<i>Senza complicanze</i>	13.940	13.940	13.940	
<i>Costo complicanze</i>	11.645	11.645	11.645	(12)
Costo della trasfusione di sangue o di emocomponenti (€)	742	891	594	(14) + (15)
Costo orario sala operatoria di cardiocirurgia (€)	1.046	1.046	1.046	(13)

Le eccezioni sono state: il tempo per l'emostasi, per il quale si è considerato il range di variabilità riportato da Nasso et al. (8); il costo della trasfusione di sangue, per il quale sono stati applicati i valori stimati da Shander et al. (15).

Nella Tabella VI sono riportati i valori dei parametri del modello nello scenario base (*base case*) e nell'analisi di sensibilità. Per semplificazione si riportano i termini di *best* e *worst case scenario* per Floseal®, corrispondenti al valore

minimo e massimo adottati nell'analisi di sensibilità per i diversi parametri.

L'analisi di costo-conseguenza che ha considerato un ipotetico ospedale con 665 interventi di cardiocirurgia in un anno, di cui 266 con utilizzo di un agente emostatico, giunge a stimare una minore quantità di complicanze maggiori, complicanze minori, re-interventi chirurgici per sanguinamento, trasfusioni di sangue e ore di sala operatoria grazie a Floseal®.



**Fig. 2** - Risultati dell'analisi di costo conseguenza: risparmi per voce di costo negli scenari ipotizzati.

Nel *base case*, il risparmio complessivo è stimato in € 903.320, pari a € 1.358 a paziente (Fig. 2). Quasi la metà del risparmio potenziale (44%) è attribuibile alla minore incidenza di complicanze minori. Il minore ricorso a re-interventi incide per il 37%. Meno rilevanti i risparmi attesi legati all'inferiore tempo per l'emostasi (12%) e alle meno frequenti trasfusioni (7%).

Dall'analisi di scenario (Fig. 2) emerge una variabilità del risparmio per paziente sottoposto a intervento di chirurgia cardiaca compreso nel range di € 441-2.831. L'incidenza delle varie voci di costo varia, date le assunzioni fatte, ma risulta confermato il ruolo chiave svolto dai re-interventi. Nel *worst case scenario* il tempo per l'emostasi (24%) incide sui risparmi attesi più delle complicanze minori (15%).

## Discussione

L'utilizzo degli agenti emostatici è diffuso in chirurgia cardiaca oltre che vascolare, ortopedica, spinale, addominale e della tiroide. Il lavoro presentato ha scelto di limitarsi alla sola chirurgia cardiaca, focalizzandosi sul valore aggiunto di Floseal® rispetto alle principali alternative attualmente utilizzate nella pratica clinica. Inoltre, l'attenzione è stata concentrata sui domini dell'efficacia reale, della sicurezza e dell'impatto economico.

Dalla revisione della letteratura emergono differenze significative tra gli studi in termini di disegno e dimensione, popolazione analizzata, interventi e comparatori, endpoint, risultati raggiunti e loro robustezza. Risulta confermata la necessità di ulteriori RCT per Floseal®, ma si tratta di una carenza in comune con gli altri agenti emostatici utilizzati in cardiocirurgia (4). Tale variabilità metodologica incide sulla

robustezza delle evidenze disponibili e giustifica la scelta di condurre una comparazione uno-a-molti e una simulazione circa l'impatto economico di Floseal®.

La revisione di letteratura ha permesso di individuare 4 studi: lo studio di Nasso et al. (8) è l'unico studio randomizzato e controllato disponibile; gli studi di Krishnan et al. (9) e Tackett et al. (6) si basano su database amministrativi; l'unico studio di tipo economico (7) è stato, invece, adottato come riferimento per l'analisi di costo-conseguenza.

La Tabella IV mette in evidenza come la scelta degli endpoint vari da studio a studio. Le evidenze disponibili (Tab. IV), considerate congiuntamente, dimostrano che i principali benefici associati all'utilizzo di Floseal® sono una minore incidenza di complicanze minori (insufficienza renale o respiratoria, o supporto inotropo > 24 ore) e maggiori (ictus, shock, sepsi o infarto del miocardio) (6,8), ridotti tempi di sala operatoria, grazie al più rapido raggiungimento dell'emostasi, e un minore ricorso a re-interventi e trasfusioni.

La riduzione dei tempi di sala operatoria associata all'uso di Floseal® risulta in media di 24 minuti nei pazienti con emorragia intraoperatoria e di 18 minuti in quelli sottoposti a ipotermia sistemica (8). Analogamente, nell'analisi condotta su un database amministrativo (6) considerando i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca emerge una riduzione nei tempi di sala (differenza aggiustata 18-64 minuti). Non emergono invece stime robuste riguardanti la riduzione della durata della degenza ospedaliera (9).

Si osserva che nessuno studio di superiorità ha coinvolto Floseal®. Lo stesso studio di Nasso et al. (8) mira a valutare una differenza statisticamente significativa tra gli agenti

emostatici considerati, di conseguenza gli studi permettono di individuare solamente differenze statisticamente (o non statisticamente) significative.

Sulla base delle evidenze di letteratura è stata condotta un'analisi di simulazione di costo-efficacia contestualizzata alla realtà clinica italiana. Tale analisi permette di evidenziare i potenziali benefici economici associati all'utilizzo routinario di Floseal® giungendo a conclusioni coerenti con quelle dell'analisi di Tackett et al. (7). Negli Stati Uniti sono stati stimati costi differenziali totali pari a USD 5,38 milioni (circa € 4,8 milioni). La presente analisi stima, a livello di singolo ospedale, un risparmio annuo di € 903.320 nello scenario base (€ 1.358 per paziente). L'analisi di sensibilità dimostra che il ricorso a Floseal® permette di conseguire comunque dei risparmi a livello di singolo paziente compresi tra € 441 ed € 2.831.

Anche nei lavori di Makhija et al. si giunge a un'analoga stima di risparmio adattando lo stesso modello economico agli ospedali statunitensi (16). A differenza della presente analisi che ha considerato una struttura media e ipotetica, Makhija et al. ha sfruttato i dati di attività e di costo contenuti nel database NIS (*National Inpatient Sample*) (16).

Anche Joshi et al., sempre tramite lo stesso modello di costo-conseguenza, giunge a stimare, per il Regno Unito, una riduzione dei costi grazie a Floseal® di circa £ 1.783 per paziente (17). Tale risparmio deriva dalle complicanze evitate ( $n = 18,2$ , £ 83.536 per 100 pazienti), dal minore tempo di sala operatoria ( $-40,3$  ore, £ 63.969) e dal minore ricorso a re-interventi a seguito di sanguinamento ( $n = 9$ , £ 34.038).

L'analisi di costo-conseguenza presenta comunque delle limitazioni basandosi su una semplificazione della realtà clinica e organizzativa. Di conseguenza, ha richiesto il ricorso ad assunzioni in merito alle componenti di costo e ai tempi di sala operatoria. È stato ipotizzato che l'agente emostatico utilizzato influisca sul costo dell'intervento chirurgico, delle complicanze e sul numero e l'entità delle trasfusioni di sangue ed emocomponenti. Inoltre, si è anche presupposto che le differenze nei tempi di sala operatoria siano dovute unicamente all'agente emostatico utilizzato.

Rappresenta un punto di forza dello studio il tentativo di reperire dati specifici del contesto italiano, sebbene debbano essere aggiornate le stime del costo dell'intervento chirurgico. Le stime impiegate nel nostro modello, comunque, sono rappresentative di 23 Strutture cardiocirurgiche localizzate in 16 Regioni.

L'analisi di scenario conferma le conclusioni a cui si giunge in termini di risparmio atteso. Ogni scenario rappresenta un'analisi multivariata deterministica di sensibilità, focalizzata sui parametri – clinici ed economici – direttamente ricollegabili al rischio di sanguinamenti e trasfusioni. Tuttavia, per una più puntuale quantificazione del risparmio associato all'impiego di Floseal® si riconosce la necessità di raccogliere e analizzare dati *real world* relativi a diverse strutture ospedaliere italiane. Inoltre, l'analisi ha considerato globalmente tutti gli interventi di cardiocirurgia, senza nessuna ulteriore specificità. Implicitamente si è assunto che la distribuzione per tipologia di interventi in un ospedale italiano ricalchi quella presente nell'articolo di Nasso et al. (8) (36% procedure coronariche, 29% vascolari, 17% interventi sull'aorta e 18% procedure combinate).

Il modello, ampiamente utilizzato in letteratura, non considera, infine, il prezzo di acquisto degli agenti emostatici e i relativi volumi di utilizzo. I risparmi stimati da tutte le analisi disponibili sono comunque di un'entità tale da compensare ogni verosimile differenziale di prezzo e consumo. L'analisi di sensibilità ha coinvolto anche tale parametro e ha tenuto conto dell'analisi di *activity based costing* condotta da Shander et al. (15) che, in aggiunta al costo diretto di acquisizione dei prodotti emoderivati, ha considerato tutti i costi ausiliari o indiretti sostenuti da una struttura ospedaliera.

L'analisi infine, basandosi sullo studio di Nasso et al. (8), confronta Floseal® con Surgicel® e Gelfoam® che si ipotizza abbiano uguale efficacia. Sebbene manchino trial di confronto diretto, gli studi *in vitro* disponibili supportano tale confronto (18).

## Conclusioni

La valutazione dell'utilizzo di Floseal® in cardiocirurgia conferma i benefici clinici correlati all'utilizzo della matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana, e identifica e stima le possibili ripercussioni positive a livello organizzativo ed economico.

## Ringraziamenti

The authors would like to acknowledge Dott. Marco Marchetti for his contributions in the definition of methods.

## Disclosures

Financial support: The study was funded by Baxter S.p.A.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

## Bibliografia

1. Stokes ME, Ye X, Shah M et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res*. 2011 May 31;11:135.
2. Spotnitz WD, Burks S. State-of-the-art review: hemostats, sealants, and adhesives II: update as well as how and when to use the components of the surgical toolbox. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Oct;16(5):497-514.
3. Vyas KS, Saha SP. Comparison of hemostatic agents used in vascular surgery. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Dec;13(12):1663-72.
4. Bracey A, Shander A, Aronson S et al. The use of topical hemostatic agents in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jul;104(1):353-60.
5. Echave M, Oyagüez I, Casado MA. Use of Floseal®, a human gelatine-thrombin matrix sealant, in surgery: a systematic review. *BMC Surg*. 2014 Dec 20;14:111.
6. Tackett SM, Calcaterra D, Magee G, Lattouf OM. Real-world outcomes of hemostatic matrices in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Dec;28(6):1558-65.
7. Tackett SM, Sugarman R, Kreuwel HT et al. Hospital economic impact from hemostatic matrix usage in cardiac surgery. *J Med Econ*. 2014 Sep;17(9):670-6.
8. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R et al. Prospective, randomized clinical trial of the FloSeal matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Nov; 88(5):1520-6.

9. Krishnan S, Conner TM, Leslie R et al. Choice of hemostatic agent and hospital length of stay in cardiovascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anest.* 2009 Dec;13(4):225-30.
10. Società Italiana di Chirurgia Cardiaca. Elenco delle Strutture Cardiochirurgiche. <https://www.sicch.it/strutture-cardiochirurgiche>
11. Brouwers C, Hooftman B, Vonk S et al. Benchmarking the use of blood products in cardiac surgery to stimulate awareness of transfusion behaviour: results from a four-year longitudinal study. *Neth Heart J.* 2017 Mar;25(3):207-14.
12. Network Italiano Sanitario (N.I.San.). Costi standard, la proposta N.I.San: 579 dati aggregati per DRG e per tipo di ricovero elaborati da 22 aziende sanitarie pubbliche e private sul biennio 2011-2012. *Il Sole 24 Ore Sanità*, 18-24 novembre 2014.
13. Berti E, Fortuna D, Bartoli S et al. I costi di ricovero e follow-up delle procedure di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e cardiochirurgica a confronto: analisi secondo le prospettive del Sistema Sanitario Regionale e dell'Ospedale. *G Ital Cardiol.* 2016;17(12 Suppl 1):225-30S.
14. Ruscitti G. Tutti i costi delle trasfusioni. *Il Sole 24 Ore Sanità*, 1-7 luglio 2008.
15. Shander A, Hofmann A, Ozawa S et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion.* 2010 Apr;50(4):753-65.
16. Makhija D, Rock M, Xiong Y et al. Cost-consequence analysis of different active flowable hemostatic matrices in cardiac surgical procedures. *J Med Econ.* 2017 Jun;20(6):565-73.
17. Joshi MR, Latham J, Okorogheye G. Use of a flowable haemostat versus an oxidised regenerated cellulose agent in primary elective cardiac surgery: economic impact from a UK health-care perspective. *J Cardiothorac Surg.* 2017 Nov 29;12(1):107.
18. Wagner WR, Pachence JM, Ristich J, Johnson PC. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. *J Surg Res.* 1996 Dec;66(2):100-8.

# Valorization of clinical trials from the Italian National Health Service perspective: definition and first application of a model to estimate avoided costs

Americo Cicchetti<sup>1</sup>, Domenico Addesso<sup>1</sup>, Filippo E. Leone<sup>1</sup>, Antonino Amato<sup>1</sup>, Luca Angerame<sup>1</sup>, Angelo D'Aversa<sup>2</sup>, Mario Fraticelli<sup>3</sup>, Carlo Nicora<sup>4</sup>, Eleonora Sfreddo<sup>5</sup>, Mariangela Fumarola<sup>5</sup>, Roberta Porcino<sup>3</sup>, Gabriella Cocciolo<sup>6</sup>, Simona Re<sup>6</sup>, Sergio Scaccabarozzi<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome - Italy

<sup>2</sup>Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Rome - Italy

<sup>3</sup>Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Papa Giovanni XXIII di Bergamo, Bergamo - Italy

<sup>4</sup>Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia - Italy

<sup>5</sup>Fondazione per la Ricerca, Ospedale di Bergamo, Bergamo - Italy

<sup>6</sup>Roche S.p.A., Monza (MB) - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** From the perspective of healthcare organizations and public health care systems, the value of a clinical trial can be assessed from a clinical and economical perspective. However, to date, there is no standardized model for systematically capturing the economic value of clinical trials at organizational and system levels. The aim of this study was to develop and test a methodology for estimating the avoided costs deriving from the management of patients as part of a clinical trial.

**Methods:** Our methodology is based on the assumption that the economic value of a clinical trial derives from 1) the funding received by the experimental site from a trial's sponsor, and from 2) the cost avoided by the experimental site with the treatment of patients within a study and not according to standard care by the experimental site.

**Results:** By applying the methodology to onco-hematological clinical trials conducted in two academic hospitals from 2011 to 2016, we demonstrate that savings between 2 million and 4 million euros were achieved over a five-year period. Thus, for every 1,000 euros invested by the pharmaceutical company into the clinical studies conducted at these hospitals, the hospitals saved on average 2,200 euros due to costs not incurred as a result of the trials.

**Conclusions:** The study has proposed and tested a methodology for estimating the economic value of clinical trials by taking into account avoided costs deriving from the treatment of patients enrolled in sponsored trials. The study has proposed a management tool for healthcare institutions to govern clinical trials.

**Keywords:** Avoided costs; Clinical trials; Healthcare management

## Introduction

Clinical trials represent a milestone in the process of developing drugs and other health technologies. In addition to their experimental value, clinical trials generate value in

themselves as biomedical technology translates from the initial concept to the clinical application. A clinical trial provides measurable "values" in different dimensions and from multiple perspectives. The patients, society, the national healthcare system, the healthcare professionals, and the drug industry, measure the "value" of a clinical trial differently according to the different aspects of safety and clinical efficacy they focus on. The economic and organizational impact at different levels of the experimental process are also relevant. A clinical trial can produce better health for patients, can improve the reputation of the investigators and their hospitals, can be strategic for a country's consideration as a host for clinical research, and can create economic value at the level of the healthcare system. Moreover, a clinical trial represents a value "per se", based on the quality of treatment provided to patients and on the physicians' compliance with the strict rules and standards of clinical trials.

**Received:** January 3, 2020

**Accepted:** April 22, 2020

**Published online:** June 16, 2020

### Corresponding author:

Americo Cicchetti

Director, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS)

Università Cattolica del Sacro Cuore

Largo Francesco Vito, 1 - 00168 Rome - Italy

americocicchetti@unicatt.it



The 18<sup>th</sup> National Report on Clinical Trials of Medicinal Products in Italy, published by the Italian Medicines Agency (AIFA) in 2019 (1), shows that the total number of clinical trials authorized in Italy increased from 564 in 2017 to 666 in 2018. Nevertheless, the total number of trials conducted in Italy between 2010 and 2018 remained steady. Despite the significant number of studies conducted, the attractiveness of conducting clinical trials in Italy compared to other countries appears to be low. The proportion of studies authorized in Italy compared to the European Union (EU) also appears to be stable, yet the total number of patients enrolled in clinical trials in Europe is declining.

The increasing cost of clinical research has significant implications for public health policies. For example, the increasing costs affect the propensity of pharmaceutical companies, as well as of government agencies, universities, and other non-profit organizations, to undertake clinical trials. In addition, rising clinical trial costs are a growing concern because of the economic risks associated with exploring potential applications of the new drugs (2). As a result, pharmaceutical companies are considering conducting clinical trials in countries where the trial costs are as much as 60% lower than the average costs incurred in European and North American countries (2). It is widely acknowledged that clinical studies provide an opportunity to demonstrate the safety and efficacy of both new and old drugs, including new or expanded indications of drugs already approved.

Pharmaceutical and medical device companies invest significant economic resources in clinical trials conducted at public and private hospitals worldwide. However, the economic implications of clinical trials for healthcare organizations are not limited to the payments received from the industry for the management of clinical trials. They include the costs of diagnostic tests and the assistance and time of the staff involved in a trial. Enrollment of patients in a clinical trial – whether in the control or experimental arms – avoids burdening the institution with costs that would otherwise be incurred by providing standard of care treatment for patients (e.g., drug costs) in the absence of a trial. Therefore, measurement of clinical trial value holds interest for both researchers and healthcare providers worldwide. However, there is currently no standardized model for systematically capturing the economic value, at organizational and system levels, of trials assessing drugs and medical devices.

When Cicchetti et al. (3) performed a systematic literature review to identify articles on the value of clinical trials, a total of 854 studies were retrieved from PubMed and ISI Web of Science, of which seven were found to be specifically relevant. These papers recognized the usefulness and feasibility of calculating the economic value of clinical trials from the perspective of the payer (both private and public; regional and national) and of the hospitals where the trials were conducted. Some studies highlighted that the two components to be considered in order to fully understand the economic value of a clinical trial were 1) resources made available by sponsors through a fee-per-patient to cover the costs of diagnostic tests, health professional assistance, study staff, study materials etc., and 2) the value of the investigational drug. While the former component is easier to identify and

calculate, the latter should be quantified considering the cost of the standard of care in the study's control arm, since generally the cost of an investigational drug is not known. The calculation of the latter component requires specific methodologies, and potential solutions for an appropriate calculation have been published. However, Tang et al. (4) demonstrated that there are specific methodological challenges due to the variability in drug doses and dosing regimens. Moreover, Drug Cost Avoidance (DCA) associated with the cost of an investigational drug and Pathology Cost Avoidance (PCA) associated with diagnostic costs need to be considered. A limitation of Tang's study, as well as of others, is that calculations of the global economic impact of a trial are based on the number of patients potentially participating in a trial (planned patients), and not on the number of patients who have been enrolled and have completed the study.

The aim of the current study is to develop and test a methodology for estimating the economic value of conducting clinical trials by taking into account the avoided costs for the treatment of the enrolled patients. With this goal, we calculated the avoided costs for the enrolled and the planned patients of a set of trials conducted in the settings of a public and a private hospital in Italy. We demonstrated that this methodology provides a better estimate of the "leverage effect" of a clinical trial, defined as the ratio between the avoided costs and the fees paid by sponsors to a hospital for treating patients participating in a trial. We suggest that this methodology should be useful for estimating the economic value of a clinical trial from both the hospital perspective and the perspective of a regional health authority.

## Methods

### Participants

This study involved a multidisciplinary working group comprising pharmacists, health economists, healthcare managers, and physicians from two academic medical centers in Italy and from the pharmaceutical company Roche. ALTEMS, a Graduate School of Health Economics and Management (Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome), provided methodological support for the identification of a common approach to be applied to two academic medical centers (AMCs) in Italy: Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" of Rome (FPG) and Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII of Bergamo (ASST BG).

Both AMCs had experience in conducting clinical research. The clinicians/researchers at both AMCs had previously participated in designing and conducting phase 2 and phase 3 clinical trials. Moreover, both centers had a dedicated staff for the management of clinical trials. FBG has specifically established a Clinical Trial Center (CTC). This CTC was previously a branch of the hospital, whilst now is an independent business company owned by FPG. ASST BG has established a Research Foundation (named "FROM", Fondazione per la Ricerca, Ospedale Papa Giovanni XXIII), which is dedicated to the management of clinical trials and other clinical and translational research.

A database was created which contains the data from all clinical trials of new onco-hematologic treatments sponsored

by Roche at FPG and ASST BG between 2011 and 2016. The clinical trials in the database were started and closed (e.g., all the enrolled patients had completed the follow-up phase) between 2011 and 2016. Funding data were derived from the economic agreements signed by the two AMCs and the sponsor, Roche S.p.A., and detailed the turnover of FPG and ASST BG for the trials carried out during the period of interest.

**Indicators examined**

Two indicators were evaluated: cumulative funding per study and total in a given period of time. This indicator was calculated adding the invoices issued and received for the patients enrolled and treated in clinical trials started within year *t* and completed within year *t + n* (e.g., 2011–2016). Data were drawn from the relevant financial statements. To establish a value for the net financial contribution given to a hospital by a sponsor, both costs and revenues of each clinical trial were taken into account (5). However, the accounting information made available from the hospitals was incomplete. Therefore, we adopted the approach outlined above to obtain a reasonable proxy of the financial contribution provided by the sponsor to the hospitals.

The second indicator we calculated, the avoided cost, was the sum of drug costs incurred for treating patients in the experimental and control arms if these patients were not included in the clinical study and were treated according to the standard clinical practice. This indicator highlights the savings, in terms of cost reduction, resulting from the administration of experimental drugs to treat the patients enrolled in a clinical trial, whether they are in the experimental arm or in the control arm. Whenever possible, it was assumed that the control arm was receiving the standard of care. Moreover, if more than one type of treatment was available, the less expensive treatment was considered.

**Leverage effect**

Both indicators were used to calculate a “leverage” effect. This effect considers the funding provided by an industry for

the experimental investigation and the total avoided cost as follows: cumulative funding per study + total avoided cost/ cumulative funding per study. This leverage indicator can have any value greater than 1 and represents a multiplier factor, or the power of the “leverage” effect generated by a sponsor’s investment. For example, if the indicator has a value of 2 and the sponsor invested 1,000 euros as “compensation” payment to an AMC, the AMC saves 2,000 euros for costs not incurred to purchase health technologies, staff assistance, and treatments (e.g., drugs) as required if those patients were not included in the study.

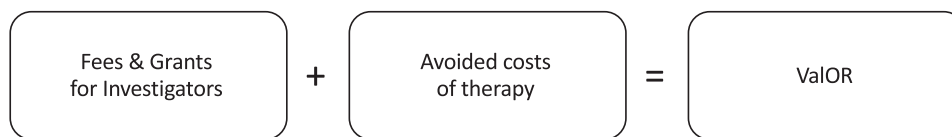
**Valorization model**

A model for valorization of total avoided costs was generated by comparing (and subsequently validating) the model proposed in the “Valorization Of clinical Research” (ValOR) project by Roche (Fig. 1) with the models used by FPG and ASST BG. The ValOR model defines the value produced by clinical research activities performed in the hospital as the sum of two components: 1) the funding received by the experimental site (e.g., cumulative revenues from financing of the investigation, which include all costs for patients’ management), and 2) the total cost avoided by the experimental site (e.g., the estimate of costs avoided by the NHS since the sponsor/drug company would bear the cost of drug therapies for the patients enrolled in the clinical study).

To calculate the two components of the ValOR model, the following factors were taken into account:

- the total financing foreseen (fees & grants) as indicated in the contract of each clinical trial;
- the average value of the experimental treatment arms, if two or more were involved;
- the economic value, based on the number of the enrolled patients;
- the total per patient (no pro rata) provided at the time of enrollment according to the contract;
- it was assumed that patients completed the treatment according to the study protocol (no dropouts/early withdrawals);

Valorization of clinical studies from the hospital perspective



Study fees paid to the institution to cover assistance, diagnostic tests, study staff, material, etc.

Estimate of treatment costs not incurred by the NHS (NHS Savings)

**Fig. 1** - Representation of the Roche model ValOR (Valorization Of Clinical Research) (Authors’ elaboration).



- treatment duration, that was calculated based on the period defined by the protocol (e.g., 1 year of therapy). If the duration was not clearly defined (e.g., treatment until disease progression), the duration of treatment was estimated according to literature on the standard therapy received by the control arm.

To quantify the avoided cost, the following assumptions were made:

- treatment duration was calculated according to literature on the control arm therapy;
- treatment provided or reimbursed was valued, including what the patient would have received if not participating in the protocol (e.g., control drug for randomized trials or backbone therapy for single arm trials). The cost of investigational drugs was not valued;
- treatment duration was expressed in cycles or in time units (months or days) depending on frequency;
- when more than one treatment option was available, the least expensive option was valued.

To quantify the avoided cost of the drugs that patients would have received regardless of participation in the study, and which were provided or reimbursed by the sponsor as comparators or backbone therapy, the unit drug cost (ex-factory price) was obtained from multiple databases (drug industry databases or public sources). Discounts or agreements defined during the negotiation phase with health

authorities (e.g., payment by results, cost sharing) were not taken into consideration. If the dose of a given drug was based on body weight in kilograms (kg), or on body surface in square meters (m<sup>2</sup>), the value obtained was multiplied by the following standard coefficients: 70, according to the average weight of an individual (either male or female); or 1.7, according to the average body area of an individual (either male or female), respectively. Once the unit cost of the drug at the dosage administered in the clinical trial was calculated, it was multiplied by the estimated number of days it was administered and by the number of patients receiving the drug. In studies with a single experimental treatment arm (and in the absence of a backbone therapy), or in studies of an experimental drug versus placebo, it was assumed that the value of the avoided cost was zero. This was a conservative assumption and was intended to prevent introducing the complexity related to the standard therapy that the patient would have received if treated according to the standard clinical practice.

## Results

We identified 29 studies sponsored by Roche conducted at the two Italian AMCs (FPG and ASST BG). Active recruitment for these studies started in 2011, and recruitment was discontinued by December 31, 2016. A total of 189 patients were enrolled in these studies involving onco-hematologic patients: there were more oncological than hematological studies (Tables I and II). Overall, oncological + hematological

**TABLE I** - Studies sponsored by Roche at FPG started and closed between 2011 and 2016\*.

Therapeutic area	Active substance tested	Number of patients	Cumulative revenue (euro)	Total avoided costs (euro)	Leverage effect
Oncology	Pertuzumab	5	70,000	78,719	2.12
Hematology	Obinutuzumab	2	30,000	26,602	1.89
Oncology	Codrituzumab	3	50,961		1
Oncology	Erlotinib	3	17,778		1
Hematology	Onartuzumab	12	107,400	55,687	1.52
Hematology	Rituximab	2	10,000	27,689	3.77
Oncology	Pertuzumab	9	99,360	147,111	2.48
Oncology	Trastuzumab**	2	10,400	56,952	6.48
Oncology	Trastuzumab**	2	10,400	56,952	6.48
Oncology	Bevacizumab	13	115,830		1
Hematology	Venetoclax	1	20,138	67	1
Oncology	Bevacizumab	12	166,740	274,303	2.65
Oncology	Pertuzumab	2	24,553	22,349	1.91
Hematology	Obinutuzumab	2	72,576	127,008	2.75
Oncology	Codrituzumab	5	16,692	29,211	2.75
<b>Total</b>		<b>75</b>	<b>822,828</b>	<b>902,651</b>	<b>2.10</b>
<b>Mean</b>		<b>5</b>	<b>54,855</b>	<b>75,221</b>	<b>2.37</b>

\*All the enrolled patients completed the follow-up phase in this period.

\*\*This trial was conducted by two research teams.

**TABLE II** - Studies sponsored by Roche at ASST BG started and closed between 2011 and 2016\*.

Therapeutic area	Active substance tested	Number of patients	Cumulative revenue (euro)	Total avoided costs (euro)	Leverage effect
Oncology	Cabazitaxel	7	19,250	121,569	7.32
Oncology	Masitinib	1	4,530	8,586	2.90
Oncology	Vemurafenib	37	148,000	153,605	2.04
Oncology	Trastuzumab emtansine	7	78,740	27,775	1.35
Oncology	Trastuzumab sc	5	30,000	142,380	5.75
Oncology	Pertuzumab	10	105,000	432,370	5.12
Oncology	Custirsen	10	87,840	35,227	1.40
Oncology	LY2157299	1	9,891	2,146	1.22
Oncology	Nivolumab	5	99,442	17,325	1,17
Oncology	Cobimetinib	7	67,333	43,465	1.65
Oncology	Binimetinib	8	96,000	9,240	1.10
Hematology	Rituximab sc	6	30,000	83,064	3.77
Hematology	Blinatumomab	9	80,874	756	1.01
Hematology	Sapacitabine	1	5,018	17,094	4.41
<b>Total</b>		<b>114</b>	<b>861,918</b>	<b>1,094,603</b>	<b>2.27</b>
<b>Mean</b>		<b>8.14</b>	<b>61,566</b>	<b>78,186</b>	<b>2.87</b>

sc = subcutaneous.

\*All the enrolled patients completed the follow-up phase in this period.

studies sponsored by Roche accounted for 46% and 55% of the total studies conducted by FPG and ASST BG, respectively. The total cumulative revenue (Fees & Grants for Investigators) for the two AMCs was 2.5 million euros, while the total avoided cost for therapy was 3.5 million euros. Thus, the recorded avoided costs totaled approximately 330 thousand euros over the five-year period analyzed. It should be noted that in our analysis the avoided cost did not include extra-budgetary costs, costs of medical research staff and nurses, equipment, etc. The only cost included in the avoided cost was the cost of drug therapies administered during the investigation.

When the leverage effect (or multiplier effect) was calculated, a correspondence between the values recorded by FPG and ASST BG was observed. In both cases, a leverage effect is observed and appears to be relevant. For example, for each euro FPG received from the financing industry, the avoided costs were 2.37 €; as for ASST BG, 2.87 € were saved for each euro received.

## Discussion

In this study, we proposed and tested a methodology for estimating the economic value of clinical trials by taking into account the avoided costs deriving from treatment of patients enrolled in sponsored trials. In the last few years, awareness of the value of clinical trials was growing at both drug industry and health institution levels. This interest is also related to the European Regulation no. 536/2014 (6). This regulation addresses the competition between European

and other countries to attract investments for investigational activities, offering new opportunities to the Italian NHS. Furthermore, it has prompted the Italian NHS organizations to equip themselves with new tools and solutions to increase the attractiveness of the Italian healthcare system for conducting clinical trials. A keystone is certainly the promotion of a more systematic involvement of health organizations as “managing bodies” of clinical trials.

The primary aim of this study was to propose a management tool for healthcare organizations to effectively govern clinical trials. Our secondary aim was to generate greater awareness of clinical trial economic value in order to incentivize their prioritization among healthcare activities. The results of our study have scientific, managerial, and institutional implications.

From a scientific point of view, this study contributes to the growing body of literature on the economic value of clinical trials (3). In our study, the analysis of the data set of multidisciplinary and multi-institutional clinical trials offered the opportunity of developing and testing a methodology for quantifying the full economic value of clinical trials. From a managerial point of view, our study provides a management tool for those responsible for clinical trial management in the NHS setting. Clinical trial optimal management requires a combination of available resources, competencies, and operative mechanisms. These aspects, as well as the characteristics of organizational solutions implemented in Italy for the management of clinical trials – such as Clinical Trial Office/Centers – have previously been described

and analyzed (3,5,7). In the current study, the focus is on the economic impact of clinical trials. Specifically, a methodology was described for the calculation of two key indicators (cumulative financing and total avoided costs) which can be easily introduced in hospital dashboards to better measure the contribution of clinical research to the financial sustainability of research hospitals. Finally, from an institutional point of view, our analysis confirms and supports the observation that the “fees”, granted to the hospitals by pharmaceutical companies for conducting clinical studies, represent only part of the economic value potentially generated by clinical research performed in the hospital setting. Our analysis can also help regional health authorities to clearly identify which hospital in a regional network is generating value for the patients without bearing the related costs. From this perspective, information regarding cumulative financing and avoided costs should be included in hospital financial statements, and taken into consideration when defining budgetary allocations at the regional level.

When we focused on the data related to oncological treatments provided by the two AMCs, we observed that avoided costs account for the largest proportion of the economic advantages of clinical trials. The avoided costs were approximately three times the revenue generated by the sponsorship agreements for the investigational studies. Our results highlight that research activities performed between 2011 and 2016 in the onco-hematological setting enabled cost-savings of approximately 2 million euros overall. Despite these findings cannot be fully generalized, if our model is applied to all onco-hematological studies conducted by Roche Italy between 2011 and 2016, the total per-patient fees amounted to 66.6 million euros, while the total savings related to drug therapies were 84.6 million euros. Therefore, the total economic impact on the Italian health system would be 151.3 million euros, with a leverage effect of 2.2 for this set of studies. Applying this leverage effect to the total number of clinical trials recorded in the Osmed 2015 Report (8) – which includes 86 hospital trusts/academic medical centers and 48 public and private IRCCS – the potential total avoided costs at national level would range from 320 to 360 million euros/year. This amount only derives from onco-hematological studies, and calculations were performed with a conservative approach. Overall, these results strongly support the recommendation that hospital administrators should prioritize clinical trials, rather than other opportunities, as source of funding and cost-savings; investments in terms of organization and additional human resources dedicated to clinical trials should be strongly considered.

Our results are consistent with those of other studies carried out at national level in Italy (5,7,9,10): clinical trials funded by sponsors that often supply the drugs for clinical research free of charge, translate into significant economic savings for the research hospitals. Funding received for each enrolled patient provides surplus funds for the involved healthcare provider. The economic implications at system level appear to be significant, as both the experimental drugs and the active comparators in the control arms are provided by the sponsor of the clinical trial. This observation leads to a further “accounting” consideration. Currently, avoided

cost are not included in healthcare organization financial statements. Moreover, savings due to avoided costs are not reported among the income positive components of hospital financial statements, although these savings contribute to the net economic result. This aspect needs further investigation. We would also suggest that avoided costs should be taken into account when health organizations are defining budgetary resource allocations to the pharmaceutical expenditure. If these avoided costs are consolidated and historicized, the support and commitment to participation in clinical research projects would improve.

Our study has some limitations. First, the analysis was conducted on data provided by only two AMCs in Italy, however large in size. In addition, the accounting systems in place at FPG and ASST BG, did not allow us to analyze all the available indicators. Moreover, our model for quantifying avoided cost was run using data from trials sponsored by one pharmaceutical company (Roche) and carried out in a specific clinical area, i.e. the onco-hematological setting. Consequently, the leverage effect, as well as the avoided costs per patient, are inevitably affected by the conventional treatment provided to patients of that specific clinical area. Therefore, our results cannot be fully generalized to all teaching hospitals in Italy. To overcome these limitations, model input data should be collected from multiple hospitals and be related to several clinical areas (e.g., cardiology, neurology, diabetes, etc.). The analysis of data for different hospitals and diseases would improve our understanding of how clinical trials could be supported by multiple sponsors, and how contextual factors, such as the size and characteristics of a hospital, the clinical area of investigation, and the characteristics of the sponsor, can impact on both the leverage effect and the avoided cost per patient.

## Conclusion

This study was made possible through the collaboration among two healthcare institutions (FPG and ASST BG), an academic research center (ALTEMS), and a drug company (Roche). These stakeholders have different interests and perspectives, and their collaboration allowed us to demonstrate the value of clinical trials beyond the widely acknowledged importance of collaborations between public and private sectors and between clinical practice and academic setting. We hope that our work will bring to health authorities attention the importance of management control and accounting systems to increase the opportunities for the Italian NHS to conduct clinical trials, which not only hold the potential for improved health care, but also create economic value at both organizational and system levels.

## Disclosures

Financial support: This research has been supported by an unconditional grant from Roche S.p.A. paid to ALTEMS, Graduate School of Health Economics and Management (Università Cattolica del Sacro Cuore). Conflict of interest: AM and DA report grants from ROCHE during the conduct of the study; CN reports a non-financial support from Roche to perform this specific study. FL, AA, LA, AD, MF, ES, MF, RP, GC, SR, and SS have nothing to disclose.

---

## References

1. Agenzia Italiana del Farmaco (2019). *La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 18° Rapporto Nazionale*, Roma.
2. Collier R. Rapidly rising clinical trial costs worry researchers. *CMAJ* 2009;180(3):277–8.
3. Cicchetti A, Addesso D, Amato A et al. Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN: Definizione di un modello per una stima dei costi evitati. Milano: Edra, 2018.
4. Tang PA, Hay AE, O'Callaghan CJ et al. Estimation of drug cost avoidance and pathology cost avoidance through participation in NCIC Clinical Trials Group phase III clinical trials in Canada. *Curr Oncol* 2016;23(S1):S7-13.
5. Cavazza, M, Costa F, Jommi C. *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*. Milano: EGEA, 2016.
6. Regulation (EU) no. 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.
7. Cavazza M, Bertolani A, Jommi C. *La ricerca clinica in Italia: quanto, come viene finanziata e i suoi effetti sul sistema*. In: Gussoni G. (ed.). *Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia*. Milano: EDRA, 2019.
8. Agenzia Italiana del Farmaco. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OSMED*, 2016.
9. Grossi F, Genova C, Gaitan ND et al. Free drugs in clinical trials and their potential cost saving impact on the National Health Service: a retrospective cost analysis in Italy. *Lung Cancer* 2013;81:236-40.
10. Spandonaro F, D'Angela D. *Un caso studio sulla valutazione degli impatti generati dalle aziende farmaceutiche in una prospettiva pubblica*. Roma: Centro Studi Crea Sanità, Università di Tor Vergata, 2015.

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

Claudio Jommi<sup>1</sup>, Filippo Cipriani<sup>2</sup>, Francesca Fanelli<sup>2</sup>, Maria P. Pedone<sup>2</sup>, Walter Canonica<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milano - Italy

<sup>2</sup>Sanofi S.p.a. Milano - Italy

<sup>3</sup>Personalized 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%
<b>Media ponderata</b>	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

<b>Effetti economici della cross-copertura di CRSwNP e asma (co-morbilità da GALEN – 55%) (18)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (15%)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (30%)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (100%)</b>
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
<b>Effetti economici della cross-copertura di CRSwNP e asma (co-morbilità da SINUS overall – 59%) (16)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (15%)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (30%)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (100%)</b>
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
<b>Effetti economici della cross-copertura di CRSwNP e asma (co-morbilità da Stethos – 44%) (17)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (15%)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (30%)</b>	<b>Penetrazione dupilumab (100%)</b>
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](http://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.

# Budget impact analysis of extended half-life recombinant factor IX (rFIXFc) in the treatment of haemophilia B

Andrea Aiello<sup>1</sup>, Maria E. Mancuso<sup>2</sup>, Alessio Colombo<sup>3</sup>, Cristina Teruzzi<sup>3</sup>, Patrizia Berto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Certara Italy S.r.l., Milano - Italy

<sup>2</sup>Center for Thrombosis and Haemorrhagic Diseases, Humanitas Clinical and Research Center – IRCCS, Rozzano, Milan - Italy

<sup>3</sup>Swedish Orphan Biovitrum, Milan - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** Prophylaxis with factor IX (FIX) concentrates, produced by recombinant DNA technology (rFIX) or human plasma-derived concentrates, is the treatment of choice for haemophilia B (HB); rFIX covalently fused to the Fc domain of human immunoglobulin G1 (rFIXFc) allows for prophylaxis/treatment with one infusion every 7-14 days. The purpose of this study is to quantify the financial impact of prophylaxis with rFIXFc vs. other approved rFIX and reimbursed for treatment of HB in Italy.

**Methods:** The number of patients was estimated according to Italian epidemiological data and use of rFIX. Dose and frequency of administration used for weekly prophylaxis were those recommended in the Summary of Product Characteristics (SPC), while clinical trials and literature data were used to calculate bleeding rates and management. Drug costs were calculated using regional ex-factory net prices. In the model, a reference scenario (Reference) vs. an alternative scenario (Alternative) were created to account for introduction of rFIXFc, estimating an increasing trend of the market share of rFIXFc in a 3-year timeframe. The analysis was developed in the perspective of the National Health Service and included healthcare costs related to rFIX for prophylaxis and resolution of bleeding events.

**Results:** The model estimated an overall cumulative expenditure (years 1-3) of €209,453,646 for the Reference and €207,465,568 for Alternative scenarios, with calculated cumulative savings of €1,988,068.

**Conclusions:** The increasing use of rFIXFc as a substitute for other rFIX concentrates in the treatment of HB can represent a financially viable choice for the Italian National Health Service while ensuring effective control of bleeding.

**Keywords:** Budget impact analysis, Haemophilia B, rFIXFc

## Introduction

Haemophilia B is a rare, potentially disabling congenital haemorrhagic disease caused by deficiency of coagulation factor IX (FIX). The condition mainly affects male subjects and its natural history in the absence of adequate treatment is marked by muscle and joint haemorrhages that lead to

disabling arthropathy characterized by functional limitations and chronic pain (1). Severity of bleeding symptoms is related to residual plasma levels of FIX, and development of arthropathy is more frequent in severe forms of the disease (2).

Haemophilia is classified as mild when the biological activity of FIX is between 5% and 40%, with symptoms like bleeding secondary to minor trauma, surgery, or invasive procedures (e.g. dental extraction), although spontaneous bleeding is also possible. When biological activity of FIX is between 1% and 5%, this is considered to be moderate haemophilia with pathological bleeding secondary to minor trauma, surgery, or invasive procedures, while spontaneous bleeding is rare (2).

With biological activity of FIX <1%, haemophilia is considered severe, being characterized by frequent spontaneous bleeding as well as joint bleeding secondary to minor trauma, surgery, or invasive procedures (2). Haemophilia B has an incidence of 3 cases per 100,000 live male births. According to the Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) national

Received: April 2, 2020

Accepted: June 10, 2020

Published online: July 14, 2020

### Corresponding author:

Patrizia Berto  
Certara Italy S.r.l.  
Via GB Pirelli 27  
20124 Milano - Italy  
patrizia.berto@certara.com



registry data, of all patients with a known diagnosis of haemophilia B in Italy in 2017, 43.9% were affected by mild form, 21.1% by moderate form, and 35.0% by severe form (3).

The treatment of haemophilia is based on replacement therapy with administration of FIX concentrates according to prophylactic or on-demand regimens. According to the latest estimates, in Italy, prophylaxis is the most adopted therapeutic regimen in patients with severe haemophilia B (85.1%) and is prescribed in about 40% of patients with moderate haemophilia (3).

The primary goal of prophylaxis is prevention of joint damage. Prophylaxis entails regular intravenous infusions of FIX concentrates in order to prevent the onset of spontaneous bleeding (especially in the joints) by maintaining a minimum level of FIX in plasma (trough level) in the range of moderate to mild haemophilia (1). With prophylaxis, it is possible to prevent the onset of joint damage or at least to slow its progression and to reduce the number of bleeding episodes, which gives patients the opportunity to lead a relatively normal life (1,4-10).

Given the greater ease of use (e.g. reduced infusion volumes, faster preparation times) and better safety profile (11,12), whenever possible, recombinant products (rFIX) are preferred over plasma-derived factors (pFIX) (3). Indeed, in Italy, rFIX is more commonly used than pFIX (3).

Given the need for repeated intravenous administrations, adherence to prophylaxis can be problematic, which can lead to missed administrations and/or under-dosing (13-18). Poor adherence can thus be associated with an increase in bleeding rates due to the reduced protection conferred by intermittent treatment (19-22). The main barriers to treatment adherence include the time needed for infusion, planning of the infusion, and problems in venous access (19,22).

In recent years, new rFIX molecules were registered and reimbursed, with improved pharmacokinetic profile in order to ensure good haemostatic coverage with a lower number of infusions (3,23-26). On average, half-life of these new molecules is 4-5 times the normal physiological value, allowing prophylactic infusions every 7, 10, or  $\geq 14$  days. This is in contrast to prophylaxis with standard products, requiring 2-3 infusions per week (27-30).

Thanks to these characteristics, the extended half-life of rFIXs offers greater therapeutic flexibility, with better adherence, greater access to prophylaxis, better long-term outcomes, and potential cost savings (10,17).

Considering the economic impact of these drugs on the National Health Service (NHS), the most recent data published by the National Observatory on the use of Medicines (OsMed) reported that in Italy, in 2018, coagulation factors were among the drug categories with the greatest impact on healthcare expenditures (31).

Among these new molecules, rFIX covalently fused to the Fc domain of human immunoglobulin G1 (rFIXFc) has been available in Italy for the treatment of patients with haemophilia B since 2017 (3,32). Prophylaxis with rFIXFc has been shown to be safe and effective for the prevention and treatment of bleeding events in both paediatric and adult haemophilia B populations (23,25). Fusion with the Fc fragment of human IgG1 leaves the functional capacity of FIX intact,

with no observed increase in immunogenicity. Pharmacokinetic and efficacy data support the potential for treatment at prolonged intervals, while providing excellent bleeding control vs. shorter half-life rFIX molecules in patients of all ages (23,25).

The aim of this study was to estimate the economic impact of the use of prophylaxis with rFIXFc compared to other rFIX that are available in Italy for the treatment of moderate to severe haemophilia B.

## Methods

The analysis was carried out from the perspective of the NHS considering a 3-year period, including only direct healthcare costs related to use of rFIX for prophylaxis and resolution of bleeding episodes.

The number of eligible patients was estimated from Italian population data and prevalence of the disease (3,33). The haemophilia B population was then stratified by age (<6, 6-11, 12-17, and  $\geq 18$  years).

In each age group, the mean per patient body weight was considered: (a) 20 kg in subjects <6 years; (b) 30 kg for ages 6-11 years; (c) 55 kg for ages 12-17 years; (d) 70 kg in adults.

Percentage of haemophilia B adults treated with rFIX prophylaxis was based on consumption data from the AICE national registry (3).

Calculation of percentage of paediatric patients treated with rFIX prophylaxis was based on the following assumptions:

- In patients <6 years and patients aged 12-18 years, prophylaxis is used in 50% of patients with moderate haemophilia and in 80% of patients with severe haemophilia.
- In the 6-11 year age group, prophylaxis is used in 70% of patients with moderate haemophilia and in 85% of patients with severe haemophilia.

Two extended half-life rFIX concentrates were included in the model: (1) rFIXFc (eftrenonacog alfa; Alprolix<sup>®</sup>) and (2) rIX-FP, a recombinant fusion protein containing rFIX fused with recombinant albumin (rIX-FP – albutrepenonacog alfa; Idelvion<sup>®</sup>); two standard half-life rFIX concentrates were included: (1) nonacog gamma (Rixubis<sup>®</sup>) and (2) nonacog alfa (Benefix<sup>®</sup>). Market shares for each rFIX were estimated based on 2018 market data and projected for the next 3 years.

Doses and frequencies of administration by age (<12 years vs.  $\geq 12$  years) in prophylaxis were obtained from the respective Summary of Product Characteristics (SPC) of each rFIX concentrate included in the model (27-30). For extended half-life rFIX, weekly prophylactic administrations were considered in the base case scenario, that is, one administration per week (27,28).

Bleeding rates and the amount of rFIX used for each product were based on literature data (12,34,35). According to clinical practice and guidelines, bleeding episodes are treated with an additional dose of FIX products (1). rFIXFc and rIX-FP bleeding rates and the amount of rFIX used to manage bleedings were retrieved from the pivotal clinical trials (23-26).

Additional data were estimated as follows:

- rIX-FP, albutrepenonacog alfa: in order to estimate the amount of drug used to treat a bleeding episode in adults and children, the mean number of administrations derived from the clinical study was multiplied by the dose indicated for prophylaxis (24,26).
- Nonacog gamma: to estimate the amount of drug used in children <12 years of age, bleeding rates were taken from the EPAR (36), and rFIX dose was considered to be the same as administered in adults (12).
- Nonacog alfa: mean dose used for prophylaxis was applied to management of bleeding episodes, multiplied by the mean number of infusions needed to treat a bleeding episode (34).

Unit cost for each rFIX was calculated as average price from published regional tenders in seven Italian regions (Piedmont, Veneto, Tuscany, Lazio, Campania, Puglia and Sicily) (37).

Two scenarios are compared in the model: a reference scenario (Reference) and an alternative scenario (Alternative) in which increased rFIXFc market shares replace the other rFIX considered.

The base case analysis considered rFIXFc and rIX-FP prophylaxis to be administered once every 7 days. Sensitivity analysis was also carried out in adult patients, considering administrations once every 10 or 14 days as reported in the respective SPC (27,28). Specifically, administration every 14 days was considered for rIX-FP, and every 10 or 14 days for rFIXFc. This also allowed to identify, given a sample of

100 patients for each arm, in what percentage of patients receiving rFIXFc every 10 days the two treatments reached parity price.

## Results

### Base case analysis

Based on population data, epidemiology, and drug consumption in Italy (3,33) and on the hypotheses mentioned for paediatric patients, it was estimated that 308 patients (245 adults) at the beginning of the 3-year period had haemophilia B and were receiving prophylaxis with rFIX; and 311 patients (247 adults) in the third year (Tab. I). The number of patients treated with the different rFIX therapies was estimated on the basis of annual market shares, with constant shares for therapies over the 3-year period in the reference scenario (Reference) and a share of 27.4% for rFIXFc. In the alternative scenario (Alternative), an increase in the market share for rFIXFc (ranging from 33.5% in year 1 to 46.0% in year 3) and a decrease in the other therapies were considered; it seems reasonable to forecast that the market may progressively move towards an increased use of the less expensive alternative as prophylaxis with rFIXFc was less expensive than prophylaxis with rIX-FP. Market shares were assumed to be the same across all patient age groups (Tab. II).

To calculate the costs of prophylaxis and management of a single bleeding episode, data on body weight by age group, mean dose, and number of administrations needed for prophylaxis and total dose in international units (IU) per kg per patient were considered (Tab. III). These quantities

**TABLE I** - Eligible population: epidemiological data and estimates of patients eligible for prophylaxis with rFIX

Age group (years)	<6 years	6-11 years	12-17 years	≥18 years	Total	REF
Male population						
Year 1	1,497,652	1,740,807	1,783,819	24,509,294	29,531,572	(33)
Year 2	1,477,937	1,714,713	1,791,778	24,585,947	29,570,375	(33)
Year 3	1,461,599	1,683,090	1,803,123	24,657,668	29,605,480	(33)
Data on disease						
Prevalence %	0.003	0.003	0.003	0.003		(3)
Moderate %	21.1	21.1	21.1	21.1		(3)
Severe %	35.0	35.0	35.0	35.0		(3)
Consumption						
Recombinant %	100.0	100.0	100.0	86.8		(3)*
Prophylaxis in moderate patients %	50.0	70.0	50.0	40.0		(3)*
Prophylaxis in severe patients %	80.0	85.0	80.0	85.1		(3)*
Estimated patients						
Year 1	18	24	21	245	308	
Year 2	18	24	22	246	310	
Year 3	18	24	22	247	311	

rFIX = recombinant factor IX; \*Model assumption, see text for details.

**TABLE II** - Market shares for therapies by year, based on model assumptions (see text for details)

	Year 1	Year 2	Year 3
<b>Reference Scenario</b>			
rFIXFc			
eftrenonacog alfa	27.40%	27.40%	27.40%
Alprolix®			
rIX-FP			
albutrepenonacog alfa	29.30%	29.30%	29.30%
Idelvion®			
Nonacog gamma	6.70%	6.70%	6.70%
Rixubis®			
Nonacog alfa	36.60%	36.60%	36.60%
Benefix®			
<b>Alternative Scenario</b>			
rFIXFc			
eftrenonacog alfa	33.50%	38.60%	46.00%
Alprolix®			
rIX-FP			
Albutrepenonacog alfa	27.00%	25.00%	22.20%
Idelvion®			
Nonacog gamma	5.80%	4.90%	4.10%
Rixubis®			
Nonacog alfa	33.70%	31.50%	27.70%
Benefix®			

rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.

**TABLE III** - Patient weight, dose, number of prophylactic administrations of rFIX, estimates of bleeding, and management of bleeding episodes

Age group (years)		<6	6-11	12-17	≥18	REF
Mean weight		20	30	55	70	*
Drug						
rFIXFc	Prophylaxis: mean dose IU/kg	55.00	55.00	50.00	50.00	(27)
	Prophylaxis: no. weekly infusions	1.00	1.00	1.00	1.00	(27)
eftrenonacog alfa	Annual bleeding rate	1.10	2.10	3.12	3.12	(23,25)
	Total dose to resolve bleeding event IU/kg	68.20	68.20	51.74	51.74	(23,25)
Alprolix®	Prophylaxis: mean dose IU/kg	42.50	42.50	42.50	42.50	(28)
	Prophylaxis: no. weekly infusions	1.00	1.00	1.00	1.00	(27)
rIX-FP	Annual bleeding rate	4.09	3.44	2.22**	2.22**	(24,26)
	Total dose to resolve bleeding event IU/kg	52.33	52.33	43.44	43.44	(24,26)
albutrepenonacog alfa	Prophylaxis: mean dose IU/kg	60.00	60.00	50.00	50.00	(29)
	Prophylaxis: no. weekly infusions	2.00	2.00	2.00	2.00	(29)
Idelvion®	Annual bleeding rate	2.70	2.70	4.26	4.26	(12,36)
	Total dose to resolve bleeding event IU/kg	83.38	83.38	83.38	83.38	(12)
nonacog gamma	Prophylaxis: mean dose IU/kg	63.70	63.70	40.00	40.00	(30)
	Prophylaxis: no. weekly infusions	1.40	1.40	2.00	2.00	(30)
Rixubis®	Annual bleeding rate	3.90	3.90	3.78	3.78	(34,35)
	Total dose to resolve bleeding event IU/kg	65.85	65.85	50.80	50.80	(34,35)
Benefix®	Prophylaxis: mean dose IU/kg	63.70	63.70	40.00	40.00	(30)
	Prophylaxis: no. weekly infusions	1.40	1.40	2.00	2.00	(30)
Nonacog alfa	Annual bleeding rate	3.90	3.90	3.78	3.78	(34,35)
	Total dose to resolve bleeding event IU/kg	65.85	65.85	50.80	50.80	(34,35)
Benefix®	Prophylaxis: mean dose IU/kg	63.70	63.70	40.00	40.00	(30)
	Prophylaxis: no. weekly infusions	1.40	1.40	2.00	2.00	(30)
Nonacog alfa	Annual bleeding rate	3.90	3.90	3.78	3.78	(34,35)
	Total dose to resolve bleeding event IU/kg	65.85	65.85	50.80	50.80	(34,35)

rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.

\*Model assumption, see text for details; \*\*The same annual bleeding rate was assumed for patients switching from on-demand to prophylaxis.

**TABLE IV** - Mean costs per patient by age, price, and consumption

		<6 years	6-11 years	12-17 years	≥18 years	REF
rFIXFc	Mean price IU	€ 1.21				(37)
eftrenonacog alfa	Mean cost prophylaxis	€69,392	€104,088	€173,479	€220,792	
Alprolix®	Mean costs for resolution of bleeding event	€1,655	€2,482	€3,452	€4,393	
rIX-FP	Mean price IU	€1.98				(37)
Albutrepenonacog alfa	Mean cost prophylaxis	€87,516	€131,274	€240,669	€306,306	
Idelvion®	Mean costs for resolution of bleeding event	€2,072	€3,108	€4,731	€6,021	
Nonacog gamma	Mean price IU	€0.60				(37)
Rixubis®	Mean cost prophylaxis	€74,358	€111,538	€170,405	€216,879	
	Mean costs for resolution of bleeding event	€994	€1,490	€2,732	€3,478	
Nonacog alfa	Mean price IU	€0.68				(37)
Benefix®	Mean cost prophylaxis	€63,329	€94,993	€156,227	€198,834	
	Mean costs for resolution of bleeding event	€899	€1,349	€1,908	€2,428	

rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.

were multiplied by the average regional tender prices to account for local territorial specificities (37); therefore, the mean costs per patient were estimated for prophylaxis and for management of a single bleeding episode by treatment and by patient age/body weight (Tab. IV). Overall, the mean annual costs for weekly prophylaxis with rFIXFc was €69,392 in children <6 years and €220,792 in adults. This cost was slightly higher than the cost of the two standard half-life products, with small differences vs. gamma nonacog for which an even higher cost was estimated in paediatric patients (Tab. IV). The lower consumption of rFIXFc vs. standard half-life products largely compensated its higher unit price, ultimately resulting in comparable overall cost per patient. Conversely, rIX-FP prophylaxis, considering the higher unit price, was more costly than the other rFIX. For example, additional costs vs. rFIXFc ranged from +€18,124 (+26.1%) in patients <6 years to +€85,514 (+38.7%) in adult patients.

Budgetary impact was calculated from the number of patients being treated with each drug (Tabs. I and II), multiplied by the cost of prophylaxis with each rFIX. The cost for management of bleeding episodes was then added to the costs of prophylaxis: this was calculated by multiplying the number of patients by the annual bleeding rate, costs for managing a single bleeding episode by treatment used, and age/body weight class. The results are detailed in Table V and Figures 1 and 2. The model showed a total cumulative cost over 3 years of €209,453,646 in the Reference scenario and €207,465,578 in the Alternative scenario (Tab. V; Fig. 1). The costs of prophylaxis are thus the vast majority of costs, that is, 95.12% in the Reference scenario and 95.00% in the Alternative scenario.

Considering the greater number of patients being treated with rFIXFc, that is, 19 patients in year 1 and 58 in year 3, together with an increase in spending for rFIXFc ranging from €3,978,827 for the first year to €12,253,665 for the third, the overall decrease in spending was estimated to be -€326,811

in year 1 to -€1,023,549 in year 3 (Tab. V; Fig. 2). The overall decrease in costs in the 3-year period was estimated to be -€1,988,068 (Fig. 2), considering the weekly prophylactic dosages reported in the respective SPC for rFIX and data from clinical studies and the literature to estimate the number of bleeding episodes and management (12,17,23-30, 34,36,38).

### Sensitivity analysis

In sensitivity analysis, changes in expenditure (prophylaxis only) were calculated for extended half-life drugs in a hypothetical cohort of 200 adult patients, 100 treated with rFIXFc and 100 with rIX-FP. For rIX-FP, it was assumed that all patients were treated with 75 IU/kg every 14 days, while for rFIXFc, at a dose of 100 IU/kg, the percentage of patients with infusions every 10 or 14 days was considered. This hypothesis, which considers that no patient treated with rIX-FP undergoes administrations every 10 days, is unfavourable towards rFIXFc and was chosen to validate the robustness of the model.

Data show that at the doses recommended in the SPC (27), if one administration every 14 days is considered, the cost of rFIXFc is lower (-€49,478) than the costs of rIX-FP at a dose of 75 IU/kg every 14 days. If rFIXFc is administered as prophylaxis once every 10 days, this results in higher costs per patient per year for prophylaxis compared to rIX-FP (+€43,934). These differences are influenced by the number of administrations considered for rFIXFc (Tab. VI).

The sensitivity analysis, shown in Figure 3, demonstrates that overall costs in the theoretical cohort are influenced by the percentage of patients in the rFIXFc arm with administrations every 10 or 14 days. The parity price is reached when 53% of patients with rFIXFc receive an administration every 10 days; therefore, at any lower patient percentage, rFIXFc therapy would be cost-saving for the NHS.



**TABLE V** - Budget impact considering an increase in market share for rFIXFc

	Year 1	Year 2	Year 3	Total
<b>Reference Scenario</b>				
rFIXFc				
eftrenonacog alfa	€17,872,108	€17,986,845	€18,051,098	€53,910,051
Alprolix®				
rIX-FP				
albutrepenonacog alfa	€25,997,759	€26,165,017	€26,258,681	€78,421,457
Idelvion®				
nonacog gamma				
Rixubis®	€4,338,113	€4,365,833	€4,381,357	€13,085,303
nonacog-alfa				
Benefix®	€21,229,600	€21,365,551	€21,441,684	€64,036,835
Total	€69,437,580	€69,883,246	€70,132,819	€209,453,646
<b>Alternative Scenario</b>				
rFIXFc				
eftrenonacog alfa	€21,850,935	€25,339,132	€30,304,763	€77,494,831
Alprolix®				
rIX-FP				
albutrepenonacog alfa	€23,956,979	€22,325,100	€19,895,656	€66,177,735
Idelvion®				
nonacog gamma				
Rixubis®	€3,755,381	€3,192,923	€2,681,129	€9,629,433
nonacog alfa				
Benefix®	€19,547,473	€18,388,384	€16,227,722	€54,163,580
Total	€69,110,769	€69,245,539	€69,109,270	€207,465,578
<b>Δ Alternative scenario – Reference scenario</b>				
rFIXFc				
eftrenonacog alfa	+€3,978,827	+€7,352,287	+€12,253,665	+€23,584,779
Alprolix®				
rIX-FP				
albutrepenonacog alfa	-€2,040,780	-€3,839,917	-€6,363,025	-€12,243,722
Idelvion®				
nonacog gamma				
Rixubis®	-€582,732	-€1,172,910	-€1,700,228	-€3,455,870
nonacog alfa				
Benefix®	-€1,682,127	-€2,977,167	-€5,213,961	-€9,873,255
Total	-€326,811	-€637,707	-€1,023,549	-€1,988,068

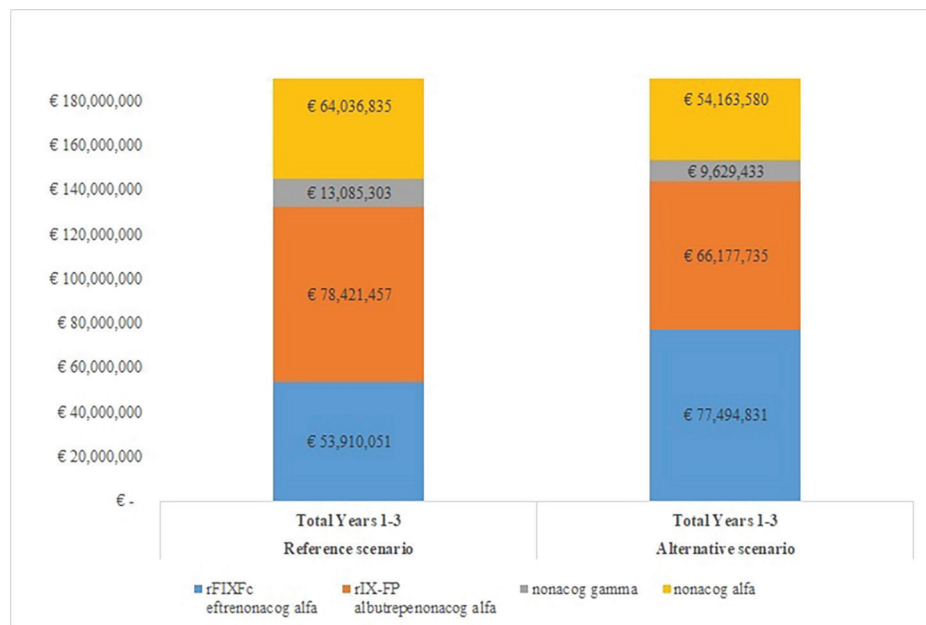
rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.

## Discussion

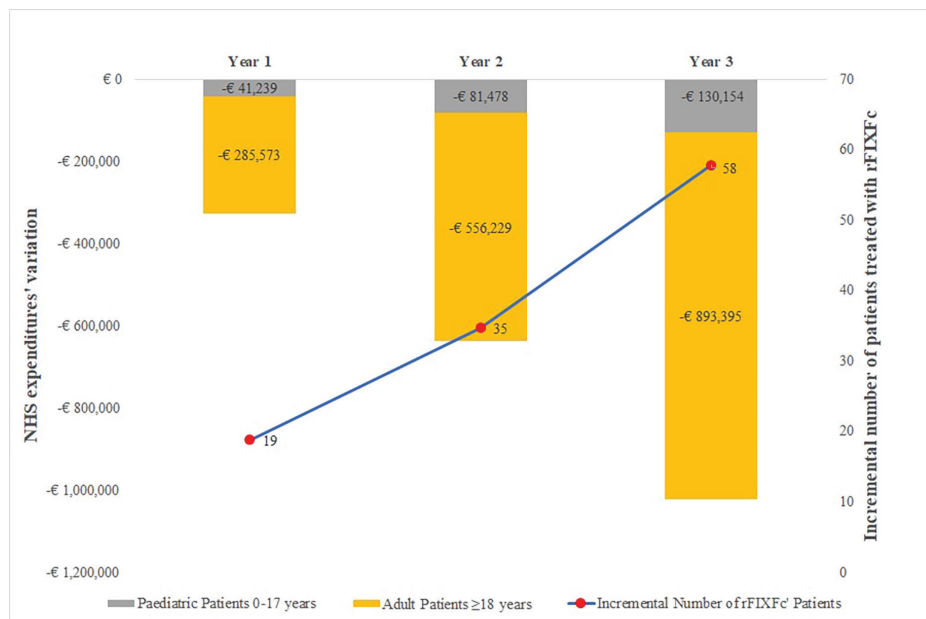
Phase III trials for rFIXFc showed that prophylaxis with rFIXFc is safe and effective and associated with significant reductions in bleeding episodes, which represents the desired target in the management of haemophilia B (23,25).

Treatment with extended half-life rFIX has the advantage of fewer administrations, an aspect that is very important

for both patients and caregivers (39). To date, only a limited number of studies have evaluated the pharmacoeconomic impact of recombinant therapies in patients with haemophilia B in Italy; only one has assessed the impact of new extended half-life rFIX, with different conclusion compared to our results (34). Pradelli et al. estimated that rFIXFc had higher costs than rIX-FP, since the doses and treatment regimens used were different from those considered in the present



**Fig. 1** - Cumulative budget impact in 3 years with an increase in the market share of rFIXFc  
 rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.



**Fig. 2** - Alternative scenario: increase in patients treated with rFIXFc and change in costs (Alternative scenario vs. Reference scenario)  
 NHS = National Health Service; rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology.

analysis (34). In that study, they estimated rIX-FP prophylaxis at a dose of 50 IU/kg, which represents the minimum dose of rIX-FP for once every 14 days administration. This dose was derived from a pharmacokinetic model published by Zhang et al. in 2016 (40); indeed, data were not taken from a clinical trial with efficacy based on patient outcomes (40). In the main Phase III trial in adults (26), the dose investigated was 75 IU/kg administered every 10 or 14 days; if this latter dose had been used, it would likely have given different results, that is, an increase in costs due to an increase in the costs

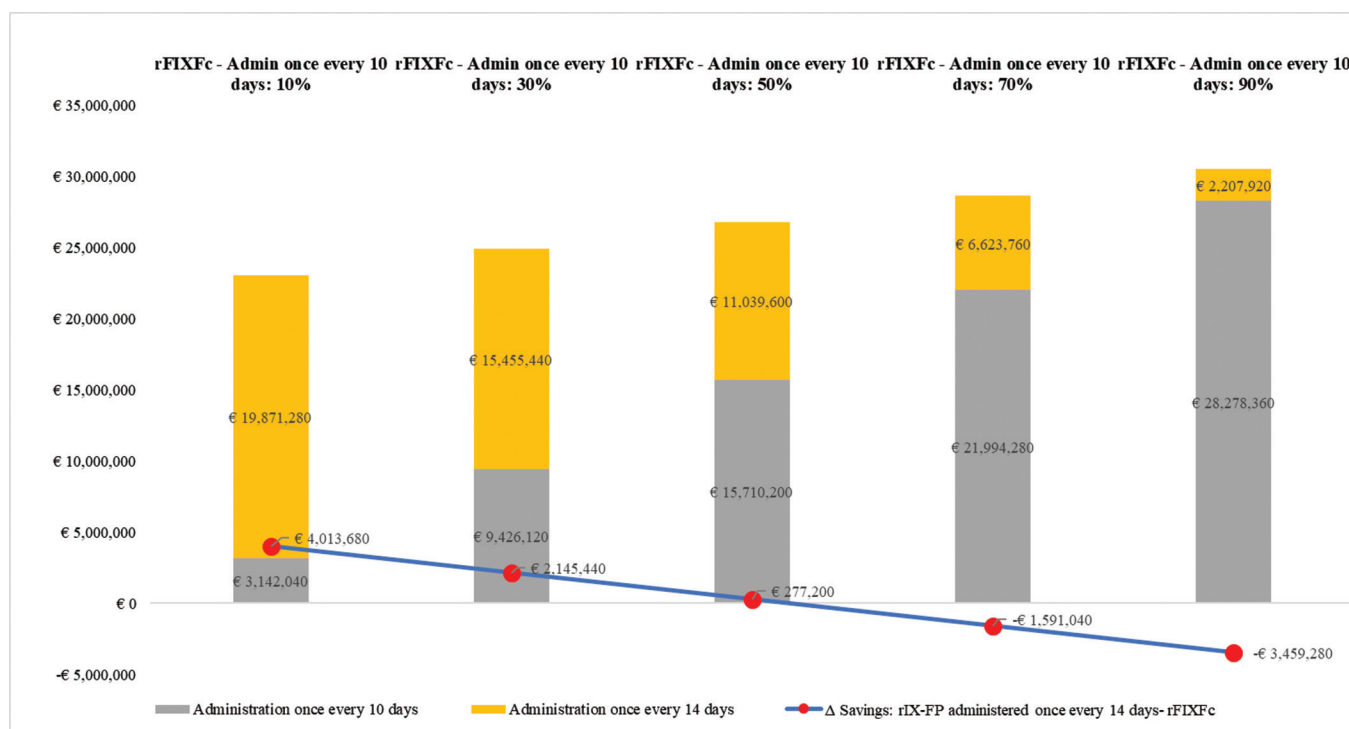
of prophylaxis with rIX-FP 30% higher or more (considering a dose of 50 IU/kg vs. 75 IU/kg) (34).

In the present analysis we used a conservative approach, considering the weekly dosages from the SPC in the base case scenario and 14-day administrations from the SPC in the sensitivity analysis, in which the number of patients receiving rFIXFc and undergoing infusions every 10 or 14 days was assessed, evaluating the impact on mean costs (27,28). As demonstrated in a previous study, over 90% of the costs of haemophilia are attributable to drug therapy (98% of direct healthcare

**TABLE VI** - Sensitivity analysis: mean costs of prophylaxis per patient per year with extended half-life rFIX

	rFIXFc – eftrenonacog-alfa		rIX-FP	REF
	Infusion every 10 days	Infusion every 14 days	albutrepenonacog-alfa Infusion every 14 days	
Weight of patient		70 kg		*
Dose IU/kg	100	100	75	(27,28)
Price per IU	€1.21	€1.21	€1.98	(37)
Costs of infusion	€8,492	€8,492	€10,395	
No. infusions/year	37	26	26	
Total costs/year	€314,204	€220,792	€270,270	

rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.  
\*Model assumption, see text for details.



**Fig. 3** - Sensitivity analysis: change in spending and savings by percentage of patients treated with rFIXFc every 10 or 14 days  
rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.

costs and 92% of total costs); accordingly, substantial changes in doses and drug prices would impact the results (41).

In light of the difficulty in carrying out direct comparative studies in a rare disease, to reach the higher numbers needed for statistically and clinically significant evidence, and considering the potential consumption of the two extended half-life drugs, we believe that our approach provides conservative estimates and solid results; the sensitivity analysis, based on an unfavourable hypothesis for rFIXFc, is particularly robust and fully supports the economic benefits of rFIXFc.

The major limitations of our analysis are the lack of direct comparison between therapies, although we used the doses

from the SPC and bleeding rates from Phase III trials, which even if dissimilar due to the different populations studied still contribute to the robustness of the economic model (27-30). A detailed review of the Phase III studies of rFIXFc and rIX-FP clearly demonstrates several differences (23-26):

- a) Patient numbers differ significantly in the rIX-FP and rFIXFc Phase III trials.
- b) Different pre-study treatment regimens and baseline study populations in both trials may have influenced medical status.
- c) The PROLONG-9FP study design included selection of patients.



- d) Pharmacokinetic evaluations have been performed with different methodologies, different pre-study products, sampling time points, and at different timelines during the trials.

Real-world evidence data presented at the American Society of Hematology (ASH) in December 2019 by Malec et al. found important differences in bleeding control for rIX-FP vs. rFIXFc in patients with severe haemophilia B (90 patients including 67 treated with extended half-life products). In 26 patients receiving rIX-FP, 16 (62%) had unexpected or poorly controlled bleeding events, while in 37 patients receiving rFIXFc there were no such events (42). In light of this evidence, our assessment appears conservative and possibly underestimates the potential savings that could be obtained with rFIXFc.

Another possible limitation of this study is that the costs of hospitalization, instrumental/laboratory tests, and management of intracranial bleeding were not included; moreover, the costs directly sustained by patients and caregivers (especially relevant in paediatric patients) and work days lost were not taken into account. Since the study by Kodra et al. reported that 92% of total costs and 98% of all healthcare costs are attributable to drugs, we believe our analysis reflects the true economic impact of greater utilization of rFIXFc over other rFIX (41). In addition, it should be emphasized that the model does not take into account advantages that could be possibly obtained with extended half-life drugs compared to standard half-life drugs in terms of adherence (and therefore efficacy) and quality of life. In fact, considering fewer administrations, extended half-life factors, especially in some patient groups, could provide greater adherence and thus greater efficacy in real-life management; therapies with poor adherence may be less effective, leading to unnecessary and unjustified costs for the NHS and the society as a whole.

Lastly, the sensitivity analysis validated the results by using scenarios that are particularly unfavourable to rFIXFc by assuming infusion every 10 days, while for rIX-FP administration every 14 days was deliberately considered. Administration of rIX-FP every 10 days would produce a cost of prophylaxis in adults of €384,615 per patient per year, well above the cost of the every 14 days option considered in the model. The 10 days administration interval considered for rFIXFc is certainly the most unfavourable for the product: in fact, in the pivotal study, 53.8% of patients, in the group with an interval-adjusted prophylaxis, had reached an interval of 14 days or more in the last 3 months of therapy (25). This further confirms the validity of the present economic analysis: despite the unfavourable hypotheses for rFIXFc, there is still economic benefit for the NHS compared to the other factors with extended half-life.

## Conclusions

In conclusion, an increase in the use of rFIXFc, replacing other rFIX concentrates for treatment of haemophilia B, can represent an economically advantageous choice for the NHS with overall savings, at the national level, over the 3-year period of €1,988,068, while ensuring effective control of bleedings. Sensitivity analyses confirmed the robustness of the results.

## Disclosures

Conflict of Interest: AA and BP are employees of Certara Italy S.r.l.; MME reports personal fees from Swedish Orphan Biovitrum (Sobi), Bayer Healthcare, CSL Behring, Grifols, Kedrion, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche; CA and TC are employees of Sobi S.r.l., Milan, Italy.

Financial support: Sobi S.r.l., Milan, Italy, has provided financial support to cover the cost of this project and the editorial assistance, but has not influenced the manuscript content.

## References

1. World Federation of Haemophilia. Guidelines for the management of Haemophilia. 2nd ed. 2013. Available at: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf> accessed 12/06/2020.
2. ORPHANET. Emofilia B. Available at: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=IT&Expert=98879](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=98879) accessed 12/06/20
3. Abbonizio F, Hassan HJ, Riccioni R, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), Giampaolo. Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2017. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2019 (Rapporti ISTISAN 19/8).
4. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-414.
5. Chin S, Williams B, Gottlieb P, et al. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1; 86(11):4331-4336.
6. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in haemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999 Nov;82 Suppl 1:S69-S73.
7. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010 Feb;20(1):48-61.
8. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian haemophilia centers. *Haemophilia* 2005;11:504-509.
9. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997 Oct 1;90(7):2515-2521.
10. World Federation of Hemophilia. What is prophylaxis. Last Updated December 2014. Available at: [https://elearning.wfh.org/elearning-centres/prophylaxis/#what\\_is\\_prophylaxis](https://elearning.wfh.org/elearning-centres/prophylaxis/#what_is_prophylaxis) accessed 12/06/2020.
11. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in haemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001 Dec 15;98(13):3600-3606.
12. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <=2%) haemophilia B. *Haemophilia* 2014 Jan;20(1):15-24.
13. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia* 2008 Sep;14(5):931-938.
14. du Treil S, Rice J, Leissing CA. Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. *Haemophilia* 2007 Sep;13(5):493-501.

15. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia* 2010 Mar;16(2):247-255.
16. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy – global progress towards optimal care. *Haemophilia* 2006 Jan;12(1):75-81.
17. Iorio A, Krishnan S, Myren KJ, et al. Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption. *J Med Econ* 2017 Apr;20(4):337-344.
18. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia* 2013 May;19(3):355-361.
19. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7(4):392-396.
20. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia* 2015 Jan;21(1):64-70.
21. McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, Anderson TL, Munn J, Tortella B. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia* 2014 Jul;20(4):506-512.
22. Schrijvers LH, Kars MC, Beijlevelt-van der Zande M, Peters M, Schuurmans MJ, Fischer K. Unravelling adherence to prophylaxis in haemophilia: a patients' perspective. *Haemophilia* 2015 Sep;21(5):612-621.
23. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017 Feb;4(2):e75-e82.
24. Kenet G, Chambost H, Male C, et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016 Sep 27;116(4):659-668.
25. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in haemophilia B. *N Engl J Med* 2013 Dec 12;369(24):2313-2323.
26. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in haemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016 Apr 7;127(14):1761-1769.
27. European Medicine Agency (EMA). Alprolix: EPAR – Product Information. Last updated 10/04/2019. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_it.pdf) accessed 12/06/2020.
28. European Medicine Agency (EMA). Idelvion: EPAR – Product Information. Last updated 28/05/2020. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_it.pdf) accessed 12/06/2020.
29. European Medicine Agency (EMA). Rixubis: EPAR – Product Information. Last updated 16/03/2020. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixubis-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixubis-epar-product-information_it.pdf) accessed 12/06/2020.
30. European Medicine Agency (EMA). Benefix: EPAR – Product Information. Last updated 18/01/2019. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benefix-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benefix-epar-product-information_it.pdf) accessed 12/06/2020.
31. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2019.
32. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Available at: <http://95.110.157.84/gazzettaufficiale.biz/emittenti/elencoEmittente9.htm> accessed 12/06/2020.
33. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Previsioni della Popolazione anno 2017-2065. Available at: <http://demo.istat.it/> accessed 12/06/2020.
34. Pradelli L, Villa S, Castaman G. Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) for the treatment of Italian patients with haemophilia B: a budget impact model. *Farmeconomia. Health Econ Therapeut Pathways* 2018;19(1):1-10.
35. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014 May;20(3):398-406.
36. European Medicine Agency (EMA). Rixubis: EPAR European Public Assessment Report. Last updated 16/03/2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rixubis#product-information-section> accessed 12/06/2020.
37. Prezzi da aggiudicazione da Gara Regionale: Piemonte, Veneto, Toscana, Lazio, Campania, Puglia e Sicilia. Data on file. 2019.
38. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2016 May;22(3):381-388.
39. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in haemophilia. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1687-1694.
40. Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, et al. Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe haemophilia B. *J Thromb Haemost* 2016 Nov;14(11):2132-2140.
41. Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, et al. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus* 2014 Apr;12 Suppl 3:s567-s575.
42. Malec LM, Croteau SE, Callaghan M, Matino D, Friedman KD, Sidonio RF, Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: a survey of select US and Canadian haemophilia treatment centers. *Blood* 2019 Nov 13;134(Suppl 1):2407.

# Multidisciplinary approach to psoriasis in the Spanish National Health System: A social return on investment study

Gregorio Carretero<sup>1</sup>, David Moreno<sup>2</sup>, Almudena González-Domínguez<sup>3</sup>, David Trigos<sup>4</sup>, Albert Ledesma<sup>5</sup>, Esther Sarquella<sup>5</sup>, María Merino<sup>3</sup>, Carles Blanch<sup>6</sup>; SROI-Psoriasis Group

<sup>1</sup>Dermatology and Venereology Spanish Academy, Madrid - Spain

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Virgen Macarena Hospital, Seville - Spain

<sup>3</sup>Max Weber Institute, Madrid - Spain

<sup>4</sup>Acción Psoriasis, Psoriasis Patients and Relatives Association, Barcelona - Spain

<sup>5</sup>Generalitat de Catalunya, Barcelona - Spain

<sup>6</sup>Novartis Pharmaceuticals, Madrid - Spain

## ABSTRACT

**Introduction:** Psoriasis is a chronic disease in which patients feel stigmatization, social rejection, and suffer from low self-esteem. There are still unmet needs that make it necessary to define a new multidisciplinary approach to provide benefits not only to patients and their families but also to the Spanish National Health System (SNHS) and society. The aim was to define a new approach to better address the unmet needs of patients with psoriasis within the SNHS and to measure its impact from a social perspective, that is, in clinical, health care, economic, and social terms.

**Methods:** Multidisciplinary experts identified, agreed on, and selected several health care interventions that were feasible for implementation in the SNHS. This process was carried out in four different areas: diagnosis, mild psoriasis, moderate psoriasis, and severe psoriasis. To estimate investment and social return, the social return on investment (SROI) method was used.

**Results:** The new approach to psoriasis management in the SNHS comprised 18 proposals. The investment needed for the implementation of this new approach would amount to €222.77 million and its return to €1,123.11 million. This would yield a SROI ratio of €5.04 for every euro invested.

**Conclusion:** The new approach to psoriasis management would yield a positive social return. The results will allow optimal strategic planning adapted to each assistance situation, to achieve a comprehensive and multidisciplinary approach.

**Keywords:** Health care utilization, Health economics, Psoriasis, Resource optimization, Social impact, SROI

## Introduction

Psoriasis is an immune-mediated, chronic, and systemic inflammatory skin disease (1). As a systemic disease comprising multiple comorbidities, its burden extends beyond the skin (1,2). Similarly, the World Health Organization stated that

psoriasis is a chronic, noncommunicable, painful, disfiguring, and disabling disease that has no cure (3). Therefore, the extent of the effect of psoriasis should encompass the burden that it places on global health and include not only clinical aspects, but economic and social aspects as well (4). The mean annual cost per patient in Europe, including direct and indirect costs, varies between €1,340.25 and €8,253.74 (5).

The average worldwide prevalence of psoriasis was reported to be 3% and varied among countries from 0% to 11.8% (6). In Spain, the estimated prevalence of psoriasis was 2.3% in 2013, greater than the 1.4% prevalence reported in 1998 (7). This increase was attributed to a greater understanding of the disease and a better diagnosis (7). Moreover, among psoriasis patients in Spain, 70.5% have mild psoriasis, 19.1% moderate psoriasis, and 10.4% severe psoriasis (8). Patients may be considered to suffer severe psoriasis when a large body surface area is affected, when the effect is more

Received: May 22, 2020

Accepted: June 22, 2020

Published online: July 17, 2020

### Corresponding author:

Almudena González-Domínguez

Calle Moreto, 17

5° Dcha. 28014

Madrid - Spain

almudena.gonzalez@weber.org.es



aggressive, or even when its location (face, flexural, genital, hands, etc.) inflicts major psychological and social damage or is unresponsive to topical treatment (9).

Furthermore, the pathogenetic complexity of the disease, along with associated comorbidities, has been shown to impact both physical and emotional aspects of patients' lives, comparable to, and sometimes greater than, other diseases (10,11). In fact, psoriasis has been shown to affect physical, emotional, sexual, occupational, economic, and social life domains of patients (9,12,13) and their close relatives (14). In addition, the visibility of the lesions further affects the psychosocial domain, with patients adopting a negative body image, feeling stigmatization, experiencing social rejection, suffering from low self-esteem, and having feelings of inferiority (10,15-17). Therefore, given the multidimensional impact of psoriasis on patients' lives, the improvement of the current multidisciplinary approach to the management of psoriasis that meets patients' needs, and appropriate assessment of its effects, is deemed necessary. A comprehensive approach should provide benefits not only to patients and their families but also to the Spanish National Health System (SNHS) and society as a whole.

Increased loss of public resources makes considering value-for-money of interventions necessary. Traditionally, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit analyses have been used to assess value-for-money of public health interventions. However, the social return on investment (SROI) method enables the measurement of broader socioeconomic outcomes, summarizing views of multiple stakeholders into a single monetary ratio expressing how much social return can be obtained for each euro invested. The SROI is currently one of the most comprehensive methodologies for calculating social return, given its combination of qualitative, quantitative, and financial approaches (18). Thus, the aim of the present study was to obtain a consensus on priority proposals to better address unmet needs related to the management of psoriasis within the SNHS and to measure their impact from a social perspective through the application of the SROI method.

## Materials and methods

In order to attain the aims of the present study, the six stages of the SROI analysis were used: (1) establishing scope and identifying stakeholders; (2) mapping outcomes; (3) evidencing outcomes and giving them a value; (4) establishing impact; (5) calculating the SROI; and (6) reporting, using, and embedding (18). To carry out the first four stages of the SROI analysis, relevant data were retrieved from the following sources: (a) narrative review of scientific literature, (b) survey of psoriasis patients, and (c) consultation with several groups of experts in psoriasis.

### Data sources

#### Literature review

The scientific literature was reviewed to collect information, which would help design the patient questionnaire and justify potential return on investment.

### Survey for psoriasis patients

Patients were recruited using nonprobability, convenience sampling among members of the main association of psoriasis patients in Spain (Acción Psoriasis). Recruitment (July through August 2015) was carried out through an advertisement on the association's website and through a direct e-mail campaign. The inclusion criteria were: (a) having a psoriasis diagnosis and (b) living in Spain. Exclusion criteria were: (a) patients not diagnosed with psoriasis and (b) patients with psoriasis living outside Spain. The diagnosis was self-reported through a question from the survey, which asked whether the patient had been diagnosed by a dermatologist.

A closed and structured web-based questionnaire, written in Spanish language, was self-administered. This questionnaire included questions regarding sociodemographic characteristics, type and location of psoriasis, the effect of psoriasis on various life domains (Tab. I), willingness to pay (WTP) for improving the affected life domains, and use of health resources associated to psoriasis in the past year.

The effect of psoriasis on each life domain was evaluated using two types of five-level Likert scales: one contained the response categories "nothing," "a little," "somewhat," "quite," and "a lot" and the other referred to the frequency in which patients continued to fulfill various activities of daily living ("much more than before," "more than before," "same as before," "less than before," "much less than before").

Regarding WTP, the survey included the following question: "How much would you be willing to pay to improve the following aspects of your life?" For the different life domains, available answers on WTP ranged from "under €500" to "over €3,000" at €500 intervals. The midpoint of each interval was used to calculate WTP. Moreover, for the open top range, the midpoint was assumed to be at €3,250. WTP was used as a proxy value in the SROI analysis. To calculate the SROI ratio, the only values of WTP considered

TABLE I - Life domains considered in the survey

Life domain	Items included
Self-care	Physical activity, personal care, etc.
Emotional	Irritability, insomnia, depression, anxiety, etc.
Social relationships	Family, friends, etc.
Family	Partner, offspring, etc.
Sexuality	Sexual relationships
Activities of daily living	Shopping, taking public transport, etc.
Leisure/culture	Going to cinemas, bars, beaches, traveling, etc.
Community	Associations, volunteering, etc.
Education	Bullying, group activities, etc.
Work	Discrimination at work, choice of profession, etc.

were those of patients negatively affected in each domain, adjusted through a weighing factor of 50% due to ignorance of other (nonpsoriasis) causes that may be influencing the WTP. Furthermore, WTP was estimated for each degree of psoriasis severity.

All scales in the questionnaire included “do not know,” “no reply,” and “not applicable” response options. Moreover, the questionnaire developed for the present study had been previously pilot tested in a subsample of the cohort. From a total of 1,042 completed questionnaires, only those with valid information on severity of psoriasis were used for the SROI analysis ( $n = 632$ ). The severity of illness was estimated from visits to the dermatologist, considering patients with mild psoriasis as those who only attended primary care visits, while patients with moderate–severe psoriasis were considered as those who visited the dermatologist in the last year. The sampling error obtained for this analysis (from the prevalence of psoriasis in Spain and Spanish population data) (7,19) was  $\pm 3.9\%$ , with a 95% confidence level and assuming a  $p=q=0.5$  distribution. This survey did not require approval by any ethics committee. Nevertheless, the present study conforms with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

#### *Expert consultation*

Several multidisciplinary committees were established for expert consultation (Supplementary material 1: the name and affiliations of the members of the Scientific Committee, Expert Committee, and the other collaborators):

- 1) The Scientific Committee provided advice on the most relevant aspects to be considered for a comprehensive approach (current and improved) to psoriasis management in Spain. This committee comprised the following perspectives: dermatology, health care decision-making, economy, and patient association.
- 2) The Expert Committee reached a consensus on the epidemiology of the disease and an improved approach to its management. This committee comprised the following perspectives: dermatology, psychology, specialized nursing, primary care medicine, hospital pharmacy, health care management, Spanish Society of Quality Assurance, and patients.
- 3) Other collaborators advised on the use of resources and provided information on the direct health care costs and the loss of labor productivity due to psoriasis.

Together, these experts proposed, identified, agreed, and selected the health interventions that were feasible for implementation in the SNHS and would improve the physical health and quality of life of patients with psoriasis. This process was carried out for each of the different follow-up areas of patients: diagnosis, mild psoriasis, moderate psoriasis, and severe psoriasis. Given the high number of proposals obtained, members from each committee were asked to individually rate each proposal according to its importance from 1 (“not important”) to 5 (“very important”). Thereafter, the 25% most voted proposals on each area were selected and similar proposals were grouped into one. Subsequently,

the committee members individually scored each proposal between 1 (“the patient will remain the same”) and 10 (“the patient will significantly improve”) to indicate its impact on the patient’s well-being. The average impact on patient’s well-being was used to weigh the impact of every proposal on social return.

#### ***The SROI analysis***

To measure the social impact of the selected proposals, a prospective SROI analysis from a conservative perspective, with a 1-year time frame, was applied (18). Thereafter, the SROI ratio was calculated by dividing the total social return that would be generated with the implementation of the improved approach to psoriasis management by the investment required to implement it.

The SROI method is based on seven principles: (1) involve stakeholders, (2) understand what changes, (3) value things that matter, (4) only include what is material, (5) do not overclaim, (6) be transparent, and (7) verify the result (18). These principles provide the methodology with a conservative point of view, as it tries not to overestimate the social return (by taking the least impact in monetary terms) while trying not to underestimate the necessary expenditure to obtain it (by taking the highest cost among all those available for investment). Furthermore, the SROI method includes different adjustment mechanisms that allow focusing on the social value created by the intervention itself, without attributing it to other factors.

In brief, investment and social return were estimated as follows. On the one hand, investment was calculated from the estimation of the health care resources needed (equipment, extra medical visits, working time of professionals, etc.) multiplied by their unit costs. On the other hand, estimates of social return were based on the scientific literature that demonstrated the effect of several interventions (e.g., variation of health states or consumption of health care resources) and, to a lesser extent, the opinion of participating experts.

Unit costs were used for tangible outcomes, while proxies (approximation of value where an exact measure is impossible to obtain), such as WTP, were used for intangible outcomes. Prices were updated to 2015 according to the Consumer Price Index (20). Regarding foreign prices, the cost was updated, according to the general Consumer Price Index for the country of origin, to the equivalent cost in Spain (21). The prevalence and incidence of psoriasis were taken into account when estimating investment and return (7,22).

Finally, an analysis of scenarios was carried out to provide a SROI ratio for best-case scenario, reference case scenario, and worst-case scenario. For this, we considered two variables: (1) WTP: raw figures for the best-case scenario, 50% weighing factor for the reference case scenario (as we might miss other causes for the affected areas), and subtraction of deadweight for the worst-case scenario; and (2) the amortization of investment on teledermatology and phototherapy equipment: 6 and 10 years for the best-case scenario, 4.5 and 7.5 years for the reference case scenario, and 3 and 6 years for the worst-case scenario, respectively.



**TABLE II - Proposals for an improved approach to psoriasis management**

<p><b>Proposals for diagnosis</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Consensus document                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Development and implementation of a consensus document on clinical diagnosis and monitoring for primary care, and mailing of the consensus document through the usual channels between clinics</li> <li>Informative leaflet for patients</li> <li>Promoting patient participation in decision-making rather than a paternalistic attitude</li> </ul> </li> <li>Teledermatology implementation</li> </ol>
<p><b>Proposals for mild psoriasis</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Interdisciplinary meetings, primary care doctors and nurses</li> <li>Nursing consultation (health education)</li> </ol>
<p><b>Proposals for moderate psoriasis</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Multidisciplinary psoriasis units: individualized and comprehensive monitoring meeting with moderate psoriasis patients</li> <li>Initial visit with the multidisciplinary team</li> <li>Prompt multidisciplinary monitoring visit</li> <li>Information sessions and patient referral to the services they require (psychology and dietetics)</li> <li>Psychological care for patients with moderate psoriasis whose emotional domain is affected</li> <li>Training in nutrition and dietetics for patients with endocrine-metabolic problems</li> <li>Implementation of phototherapy equipment</li> </ol>
<p><b>Proposals for severe psoriasis</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Multidisciplinary psoriasis units: individualized and comprehensive monitoring meeting with severe psoriasis patients</li> <li>Initial visit with the multidisciplinary team</li> <li>Prompt multidisciplinary monitoring visit</li> <li>Reference book for nurses specializing in severe psoriasis</li> <li>Information sessions and patient referral to the services they require (psychology and dietetics)</li> <li>Psychological care for patients with severe psoriasis whose emotional domain is affected</li> <li>Training in nutrition and dietetics for patients with endocrine-metabolic problems</li> </ol>

**Results**

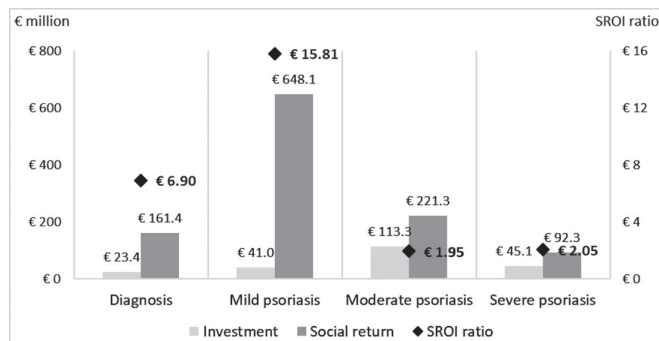
**The improved approach to psoriasis management**

The new approach to psoriasis management that was proposed by the experts comprised 18 proposals, distributed according to different areas: 2 for diagnosis, 2 for mild psoriasis, 7 for moderate psoriasis, and 7 for severe psoriasis (Tab. II). Detailed information on proposals and outcomes can be observed, respectively, in Supplementary material 2 (definitions of the new proposals in psoriasis management, the outcomes linked to proposals, and all the information on the economic valuation of inputs and outcomes) and 3 (detailed description of all outcomes).

Although most of the investment refers to resources within the SNHS, the expected benefits are for both the SNHS and patients. In relation to patients, proposals would increase adherence to treatment, empowerment with regard to decision-making, well-being, and labor productivity. Consequently, the use of direct and indirect health resources would decrease.

**The SROI ratio for the implementation of the new approach to psoriasis management**

The total investment required for the implementation of the new approach (€222.8 million) is lower than the expected social return (€1,123.1 million) (Fig. 1). Therefore,



**Fig. 1 - Social return on investment (SROI) ratio by diagnosis and severity of psoriasis**



implementing the proposals in the present study would yield a SROI ratio of €5.04 social benefit for each €1 invested. However, results differ depending on the severity of psoriasis. The highest ratio was reported for mild psoriasis (€15.82), while the lowest ratio was reported for moderate psoriasis (€1.95). In addition, proposals for diagnosis generated €6.90 of social benefit per €1 invested. Detailed information on the estimated investment and social return for each area of analysis is shown in Table III.

According to the present analysis, the greatest part of the total investment would focus on patients in poorer health conditions who would therefore require greater use of health care resources, with 50.9% of the total investment corresponding to moderate and severe psoriasis, and 18.4% to mild psoriasis. In addition, 10.5% of the total investment would correspond to the area of diagnosis. Conversely, the greatest part of the total return would come from patients with a better health status, with 57.7% of the total return corresponding to mild psoriasis and 27.9% to moderate and severe psoriasis. In addition, 14.4% of the total return would come from diagnosis.

The sensitivity analysis shows the robustness of the results and the conservative character of the reference case scenario. Worst-case scenario ratio (€4.78) is only 5.4% lower than the reference case scenario, while best-case scenario ratio (€7.42) is 47.2% higher than the reference case scenario. This means that the assumptions adopted in the reference case scenario are much closer to the worst-case scenario than to the best-case scenario. This further implies that the SROI ratio for the new approach to psoriasis may be higher than €5.04 (Tab. IV).

Supplementary material 4 contains detailed information on the economic valuation of inputs and outcomes of the new approach in psoriasis.

## Discussion and conclusions

To our knowledge, this is the first study to quantify the social benefit of an improved approach to psoriasis management in Spain using an economic analysis based on the SROI method. Previous studies have analyzed either disease burden or treatment costs (e.g., biological treatments) in moderate–severe psoriasis (23–25). However, these methods do not provide a comprehensive view of the impact psoriasis has on patients and society at large. Conversely, the SROI method takes into account intangible aspects (such as quality of life or emotional well-being) and allows all stakeholders (including patients) to participate in the analysis process.

One of the major contributions of the present study covers the detection and definition of a set of actions which, if implemented at the SNHS level, could substantially improve all areas of patients' lives while providing a positive social return for all other stakeholders. More specifically, the new priority approach would involve active and more meaningful nursing strategies aimed at increasing patient training and involvement, and an interdisciplinary cooperation between physicians that would further shape both diagnosis and treatment (7,26,27). That is, the coordination of different levels of care would improve disease diagnosis and hence prevent

**Table III** - Estimated investment and social return of proposals in each area of analysis

Proposals	Estimated investment (€)	Estimated social return (€)	SROI ratio
<b>Diagnosis</b>			
1	€1,129,860	€1,247,358	
2	€22,247,986	€2,780,533	
1+2	–	€157,335,169	
<b>Total</b>	<b>€23,377,846</b>	<b>€161,363,060</b>	<b>€6.90</b>
<b>Mild psoriasis</b>			
3	€5,760,018	€0	
4	€35,232,586	€648,101,302	
<b>Total</b>	<b>€40,992,604</b>	<b>€648,101,302</b>	<b>€15.81</b>
<b>Moderate psoriasis</b>			
5	€1,161,340	€0	
6	€15,974,824	€0	
7	€20,446,395	€84,437,706	
8	€2,568,905	€0	
9	€57,292,844	€78,909,609	
10	€9,876,996	€25,067,617	
11	€5,974,271	€4,513,020	
5+6+7+8+9+10+11	–	€28,413,011	
<b>Total</b>	<b>€113,295,575</b>	<b>€221,340,963</b>	<b>€1.95</b>
<b>Severe psoriasis</b>			
12	€580,670	€0	
13	€10,121,629	€0	
14	€9,704,743	€1,100,857	
15	€188,888	€0	
16	€902,847	€0	
14+16	–	€4,526,717	
17	€20,135,688	€61,214,909	
18	€3,471,291	€19,763,691	
12+13+14+15+16+17+18	–	€5,700,352	
<b>Total</b>	<b>€45,105,756</b>	<b>€92,306,526</b>	<b>€ 2.05</b>

SROI = social return on investment.

misguided or delayed treatments, which are common in current practice (28).

Additionally, the introduction of new technologies would optimize the current use of resources (29,30). Moreover, this

**Table IV** - Social return on investment ratio variation in sensitivity analysis

	Reference case scenario (€)	Worst-case scenario (€)	Best-case scenario (€)
Diagnosis	€6.90	€6.79	€6.96
Mild psoriasis	€15.81	€16.40	€23.74
Moderate psoriasis	€1.95	€1.57	€2.98
Severe psoriasis	€2.05	€1.25	€3.94
<b>Total SROI</b>	<b>€5.04</b>	<b>€4.78</b>	<b>€7.42</b>

SROI - social return on investment.

would allow implicating patients in monitoring, treatment, and joint decision-making, which would further optimize resources, enhance compliance, and improve emotional well-being (e.g., greater self-care, reduced outbreaks, delay in disease progression, and, consequently, improvement in leisure and sexual domains) (31,32). Finally, another important benefit of the suggested approach would be the prevention of decreased labor productivity, which would further reduce the economic burden caused by the disease (8,33).

Therefore, the proposals for an improved approach to psoriasis management would provide a much greater benefit relative to inversion, provided it has positive impact on clinical results, patient quality of life, and professional satisfaction. Accordingly, the overall investment in this new approach would render a considerable social return (€5.04 for every euro invested). Furthermore, provided that calculations of the SROI ratio are based on conservative assumptions that are very close to the worst-case scenario, the SROI in the new approach to psoriasis could be even greater. Nevertheless, the SROI ratio is much more than a number and supports the implementation of priority proposals that address unmet needs of patients with psoriasis, with positive effects for all stakeholders.

It should be noted that the positive return would be achieved not only globally, but that investment in any of the four areas studied would generate a positive social return. Moreover, the proposals addressed for mild psoriasis, which were only two, would yield the highest social return. These proposals refer to the implementation of periodic interdisciplinary meetings between doctors and nurses in primary care, and the implementation of health education for patients through consultations with primary care nurses. However, these data should be handled holistically, as it is jointly that proposals make up a better approach.

The present study has some limitations. First, a different group of experts might have chosen different priority interventions. Second, the impact of interventions was based on estimates. Third, survey respondents belonged to a patient association and were therefore more sensitive to the disease. Fourth, psoriasis patients were classified as mild and moderate/severe, depending on the specialties visited. Fifth, the WTP calculation method does not account for the socioeconomic status of patients and closed euro ranges might have biased the answers.

In conclusion, the present study describes a set of proposals conforming a comprehensive, multidisciplinary approach to the management of psoriasis in clinical, health care, economic, and social terms. This would allow optimal strategic planning adapted to the circumstances of each type of care. Moreover, this study shows that investing in strategic resources within the SNHS may further increase the well-being of society as a whole.

## Acknowledgments

We thank the patients for their time on answering the survey. We also thank Yoana Ivanova and Margarita Jiménez from Weber for their time, knowledge, and support in analyzing the data.

## Disclosures

Authors' contribution: CB participated in the conception and design of the study. GC, DM, DT, AL, ES, and SG participated in the acquisition of data. AGD, MM, and CB participated in the analysis and interpretation of data. AGD and MM wrote the draft of the manuscript. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content and approved the final version to be published.

Availability of data and materials: Data can be shared upon contact with the correspondence author.

Conflict of interest: CB is an employee of Novartis Pharmaceuticals. MM and AGD are employees of Max Weber Institute and received funds from Novartis Pharmaceuticals to develop this study. GC, DM, DT, AL, and ES worked as experts and received fees from Max Weber Institute. However, the participation of Novartis Pharmaceuticals was limited to sponsoring the project.

Financial support: This study was supported by Novartis Pharmaceuticals.

## References

1. Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, et al. Clinical goals and barriers to effective psoriasis care. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Mar;9(1):5-18.
2. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014 May-Jun;32(3):343-350.
3. World Health Organization. Strategic resource allocation. Report of the Programme, Budget and Administration Committee of the Executive Board to the Sixty-seventh World Health Assembly [Internet]. 2014 [cited 2017 Feb 17]. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/152547/A67\\_9-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/152547/A67_9-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y) Accessed February 17, 2017.
4. Chren M-M, Weinstock MA. Conceptual issues in measuring the burden of skin diseases. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):97-100.
5. Obradors M, Figueras M, Paz S, Comellas M, Lizán L. Costs of psoriasis in Europe. A systematic review of the literature. *Value Health*. 2014 Nov 1;17(7):A606.
6. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014 Mar;3(1):61-78.
7. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):504-509.
8. Carrascosa J, Pujol R, Daudén E, et al. A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain (EPIDERMA project: Phase II). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Aug;20(7):840-845.

9. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(4):277-286.
10. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-407.
11. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):729-736.
12. Moreno-Ramírez, Fonseca E, Herranz P, Ara M. Realidad terapéutica de la psoriasis moderada-grave en España. Encuesta de opinión. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(10):858-865.
13. Kimball AB, Gieler U, Linder D, Sampogna F, Warren RB, Augustin M. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Sep;24(9):989-1004.
14. Richards HL, Chong SLP, Mason DL, Griffiths CE. The impact of psoriasis on healthy partners of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;147(Suppl 62):40.
15. Ros S, Puig L, Carrascosa JM. Discapacidad acumulada en el transcurso vital: la cicatriz de la psoriasis en la vida del paciente. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(2):128-134.
16. Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, et al. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *Br J Dermatol.* 2006 May;154(5):844-849.
17. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010 Aug;146(8):891-895.
18. Nicholls J, Lawlor E, Neitzert E, Goodspeed T. A guide to Social Return on Investment [Internet]. UK: The SROI Network. Accounting for Value; 2012. <http://www.socialvalueuk.org/app/uploads/2016/03/The%20Guide%20to%20Social%20Return%20on%20Investment%202015.pdf> Accessed February 1, 2017.
19. Instituto Nacional de Estadística. Estadística del Padrón Continuo a 1 de enero de 2015. [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 1]. <http://www.ine.es> Accessed March 1, 2016.
20. Instituto Nacional de Estadística. Media anual del índice general de Precios de Consumo. Base 2011 [Internet]. 2016. <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=10305&L=0> Accessed February 26, 2017.
21. CCEMG—EPPI-Centre Cost Converter v.1.4 [Internet]. [cited 2016 Mar 28]. <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/> Accessed February 26, 2017.
22. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007 Dec;143(12):1559-1565.
23. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM, Elías I, Caloto MT, Casado MÁ. The cost of psoriasis and psoriatic arthritis in 5 European countries: a systematic review. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Sep;107(7):577-590.
24. Obradors M, Paz S, Comellas M, Lizán L. Carga económica de la psoriasis en Europa. Revisión de la literatura [Internet]. XXXIV edición de las Jornadas de Economía de la Salud; 2015. <https://www.outcomes10.com/wp-content/uploads/2015/02/28.pdf> Accessed February 25, 2016.
25. Polistena B, Calzavara-Pinton P, Altomare G, et al. The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Dec;29(12):2411-2416.
26. Maza A, Richard MA, Aubin F, et al. Significant delay in the introduction of systemic treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective multicentre observational study in out-patients from hospital dermatology departments in France. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):643-648.
27. Luelmo J, Gratacós J, Martínez-Losa MM, et al. Experiencia de 4 años de funcionamiento de una unidad multidisciplinar de psoriasis y artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2014;10(3):141-146.
28. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014 May;70(5):871-881. e1-e30.
29. Batalla A, Suh-Oh HJ, Salgado-Boquete L, Abalde T, de la Torre C. Tele Dermatología. Capacidad para reducir consultas presenciales según el grupo de enfermedad. *Piel (Barc).* 2016;31(3):156-163.
30. Vaño-Galván S, Hidalgo A, Aguayo-Leiva I, et al. Tele dermatología diferida: análisis de validez en una serie de 2.000 observaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(4):277-283.
31. Lafuente-Urrez RF, Martín de Aguilera Moro MC. La enfermería: ¿una colaboración necesaria para el control de nuestros pacientes afectados de psoriasis? *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(3):213-215.
32. Ruiz Moral R, Peralta Munguía L, Pérula de Torres LÁ, et al. Opiniones y percepciones de los pacientes sobre su participación en la toma de decisiones en las consultas de medicina de familia. *Aten Primaria.* 2012;44(1):5-12.
33. Ayala F, Sampogna F, Romano GV, et al. The impact of psoriasis on work-related problems: a multicenter cross-sectional survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec;28(12):1623-1632.

# Analisi costo-utilità di dupilumab per il trattamento della dermatite atopica grave negli adulti in Italia

Antonio Costanzo<sup>1</sup>, Gianluca Furneri<sup>2</sup>, Rossella Bitonti<sup>2</sup>, Maria Paola Pedone<sup>3</sup>, Francesca Fanelli<sup>3</sup>, Roberta Di Turi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dermatology Unit, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan - Italy, and Skin Pathology Laboratory, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan - Italy

<sup>2</sup>EBMA Consulting, Melegnano, Milan - Italy

<sup>3</sup>Sanofi S.p.A., Milan - Italy

<sup>4</sup>UOC Assistenza Farmaceutica, Dipartimento dei Servizi, ASL Roma 3, Rome - Italy

## Cost-effectiveness analysis of dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in adults in Italy

**Background:** Atopic dermatitis (AD) is a chronic, multifactorial, inflammatory skin disease with significant impact on patients' quality of life.

**Objective:** The objective of this analysis was to estimate the incremental cost-utility ratio (ICUR) of dupilumab, administered every other week, plus supportive care (SC), vs SC, in the Italian adult population with severe AD, for whom ciclosporin treatment is contraindicated, ineffective or not tolerated.

**Methods:** Simulation of outcomes and costs was conducted using a 1-year decision tree, followed by a lifetime horizon Markov model. Clinical data were derived from a pooled analysis of two studies. The analysis was conducted adopting the Italian National Health Service (NHS) perspective. In the model, the following costs were considered: i) Drug acquisition costs; ii) Disease management costs; iii) Costs of adverse events. Robustness of findings was tested using both one-way deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

**Results:** In the base case, dupilumab plus SC was more effective than SC (+2.42 quality adjusted life years, QALYs). The total lifetime cost per patient treated with dupilumab was higher than SC (€ 137,267 and € 56,744, respectively). Dupilumab plus SC was cost-effective vs. SC, with an ICUR of € 33,263 per QALY gained. The ICUR fell in the informal range of ICUR acceptability proposed for Italy (range: € 25,000-€ 40,000 per QALY gained). Sensitivity analyses confirmed robustness and reliability of base case results.

**Conclusions:** Dupilumab plus SC is a cost-effective option for the treatment of patients with severe AD in Italy, compared with SC, when NHS perspective is considered.

**Keywords:** Atopic dermatitis, Cost-utility analysis, Dupilumab, QALY

## Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una malattia cutanea comune, cronica, multifattoriale, infiammatoria di origine sconosciuta, con decorso precoce e recidivante, caratterizzata da un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti e da un'infiammazione prevalente di tipo 2, causata da un'over-espressione di interleuchina (IL) 4 e IL-13 e che provoca

difetti strutturali della barriera cutanea (1-4). La prevalenza negli adulti varia tra il 2% e il 5% (5,6). In Italia non esistono stime precise sulla prevalenza della DA. Un recente studio multicentrico ha concluso che circa l'8% dei pazienti italiani adulti è affetto da questa condizione (7).

Lo studio *Global Burden of Disease 2010* ha classificato la DA come la condizione a più elevato impatto sulla qualità della vita, tra le malattie dermatologiche (8). I pazienti con DA soffrono di prurito, xerosi, lesioni eczematose (p. es., eritema, desquamazione e lichenizzazioni) e sono a elevato rischio di infezioni della pelle con conseguenze sistemiche (8).

Inoltre, la DA è comunemente associata a livelli elevati di immunoglobuline E (IgE), il cui incremento è causato da una reazione infiammatoria di tipo 2 dovuta a una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali, che genera un aumento di citochine infiammatorie quali IL-4 e IL-13 (2,3). Per questa ragione, i pazienti con DA sono affetti da condizioni allergiche concomitanti (tra cui allergia alimentare, asma e rinite allergica). Ciò ha dato origine alla cosiddetta teoria della "marcia atopica", che suggerisce come la DA sia

Received: December 2, 2019

Accepted: July 6, 2020

Published online: August 24, 2020

### Corresponding author:

Gianluca Furneri

EBMA Consulting

Via per Carpiano 2

20077 Melegnano (MI) - Italy

gianluca.furneri@ebmaconsulting.com

da considerare una delle fasi iniziali di un processo di progressivo accumulo di condizioni allergiche con l'avanzamento dell'età (2). Tuttavia, il decorso della DA è eterogeneo e non facilmente prevedibile, a seconda del fenotipo, dell'età di esordio, della gravità clinica, della presenza di comorbidità e della risposta alla terapia (9).

I principali obiettivi terapeutici della DA consistono nel controllo dei sintomi e nella prevenzione dell'infiammazione cutanea. Più specificamente, la scelta del trattamento appropriato dipende dalla gravità della malattia. Nella maggior parte dei pazienti con gravità moderata o severa, le terapie topiche forniscono solo un miglioramento temporaneo e devono essere integrate o sostituite da altri trattamenti che riducono l'infiammazione: fototerapia, farmaci immunomodulatori sistemici o altri trattamenti modificanti la malattia (*Disease Modifying Therapy, DMT*) (9).

La terapia sistemica, inclusi gli immunosoppressori non selettivi come corticosteroidi e ciclosporina, è indicata in pazienti che non sono adeguatamente controllati e/o che non tollerano il trattamento topico (6,10).

In alternativa alla ciclosporina, le attuali Linee Guida raccomandano l'uso di metotrexato, micofenolato mofetile e azatioprina, in pazienti che non rispondono alla terapia topica convenzionale o alla fototerapia (6,10). Sebbene queste terapie immunosoppressive siano risultate efficaci nel trattamento della DA, il loro uso prolungato non è raccomandato a causa di eventi avversi e di una progressiva riduzione della risposta (6,10). In Italia, l'unico trattamento indicato nel trattamento della DA (*in-label*) è la ciclosporina; gli altri immunosoppressori sono prescritti *off-label* (11).

I trattamenti biologici sviluppati per la DA hanno mostrato risultati promettenti, essendo più efficaci delle terapie convenzionali e garantendo una risposta sostenuta, con un profilo rischio-beneficio adeguato, a causa del loro effetto mirato (10). Dupilumab (nome commerciale: Dupixent) è il primo anticorpo monoclonale indicato nella DA moderata-grave (12) e ha dimostrato di essere in grado di ridurre la cascata infiammatoria di tipo 2 (13). È un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che colpisce la subunità alfa del recettore IL-4 dell'interleuchina, per inibire la trasduzione del segnale IL-4 e IL-13, citochine di tipo 2 che giocano un ruolo importante nella produzione di chemochine, nella soppressione dei peptidi antimicrobici (AMP) e nell'infiammazione allergica (3,9,12). Nel settembre 2017, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato l'uso di dupilumab per il trattamento della DA da moderata a grave, in pazienti adulti candidabili alla terapia sistemica (12). Mentre l'efficacia clinica di dupilumab è stata confermata da diversi studi clinici di fase 3, ossia Liberty AD SOLO 1 e 2 (SOLO) (14), Liberty AD CHRONOS (CHRONOS) (15) e Liberty AD CAFÉ (CAFÉ) (16), il profilo farmaco-economico di questa terapia non è stato formalmente valutato. La sostenibilità economica dell'uso di dupilumab dipende da due principali fattori, ossia dal costo di acquisizione della terapia e dall'effetto della terapia sui costi di gestione della malattia.

In Italia, dupilumab è rimborsato per il trattamento della DA grave in pazienti adulti (*Eczema Area and Severity Index, EASI*  $\geq 24$ ), per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato (17). L'obiettivo della

presente analisi è stato stimare il rapporto incrementale di costo-utilità (ICUR) e, conseguentemente, l'"accettabilità" economica di dupilumab, rispetto alla terapia convenzionale in questa popolazione.

## Metodi

### Struttura dei modelli

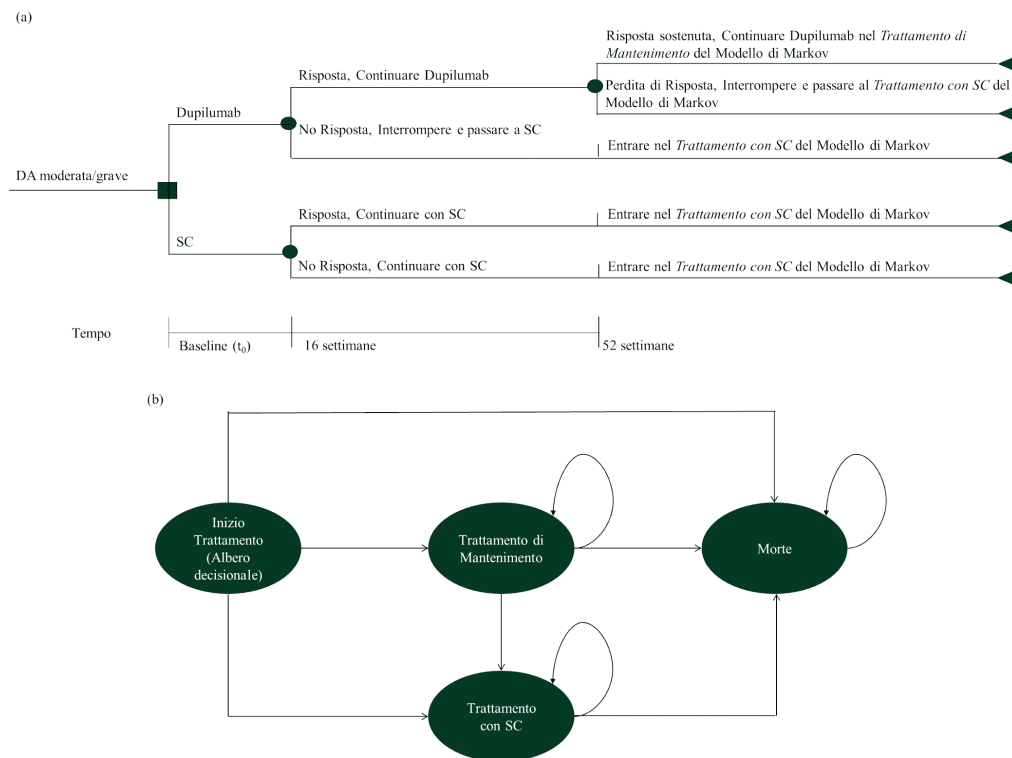
È stata sviluppata un'analisi farmaco-economica per valutare costi, esiti clinici e sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita associati a dupilumab, somministrato ogni due settimane (Q2W), rispetto all'attuale terapia di supporto (SC). I modelli impiegati hanno una struttura molto simile a quella di altre valutazioni condotte su condizioni cliniche di pertinenza dermatologica, quali la psoriasi (18-24) e l'artrite psoriasica (25-29).

A supporto della presente analisi di costo-utilità, è stato adattato al contesto italiano un modello farmaco-economico, precedentemente sviluppato per la conduzione della medesima valutazione economica dei programmi sanitari in Inghilterra e la successiva sottomissione al *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (30).

La simulazione dei costi e degli esiti è stata effettuata utilizzando due modelli sequenziali: i) un albero decisionale iniziale, della durata di 1 anno, con nodi probabilistici a 16 e a 52 settimane, progettato per stimare gli effetti a breve termine di dupilumab (Fig. 1a), seguito da ii) un modello Markov, su un orizzonte temporale *lifetime*, con probabilità di transizione dipendenti dal tempo, al fine di stimare l'efficacia a lungo termine di dupilumab e SC (Fig. 1b). I dati inclusi nell'albero decisionale sono ricavati dagli studi dupilumab (14,16). Completata la simulazione attraverso l'albero decisionale, i pazienti passano al modello di Markov.

Come mostrato nella Figura 1a, tutti i pazienti con DA entrano nel modello al tempo  $t_0$  e ricevono dupilumab 300 mg ogni 2 settimane + terapia di supporto (per semplicità, "dupilumab") o terapia di supporto non in associazione (per semplicità, "SC"). La risposta al trattamento è valutata per la prima volta dopo 16 settimane. I pazienti del gruppo dupilumab che rispondono alla terapia continueranno a ricevere il trattamento fino alla fine dell'anno 1, quando saranno nuovamente valutati. I pazienti *non-responder* interromperanno la terapia con dupilumab e passeranno al trattamento con SC, a causa dell'assenza di una risposta terapeutica adeguata o di intolleranza al trattamento. I pazienti assegnati al trattamento con SC rimarranno sempre in questo gruppo di trattamento (non essendo disponibili valide alternative terapeutiche), indipendentemente dall'efficacia del trattamento stesso.

Alla fine dell'anno 1, i pazienti *responder* in trattamento con dupilumab sono rivalutati. I pazienti in trattamento con dupilumab con risposta confermata alla fine dell'anno 1 continueranno il trattamento ed entreranno nel modello di Markov (Fig. 1b) nello stato di salute chiamato "Trattamento di mantenimento". Tutti i pazienti rimanenti (pazienti trattati con dupilumab senza risposta confermata e pazienti trattati con SC) entreranno nello stato di salute chiamato "Trattamento con SC". Successivamente all'anno 1 (modello di Markov), i pazienti trattati con dupilumab che si trovano nello



**Fig. 1** - Struttura del modello: Albero decisionale (a); Modello di Markov (b). DA: dermatite atopica, SC: terapia di supporto

stato “Trattamento di mantenimento” potranno: i) rimanere nello stesso stato di salute (se la risposta è mantenuta) o ii) passare al trattamento con SC (se la risposta non è mantenuta) o iii) morire. I pazienti nello stato “Trattamento con SC” possono: i) rimanere nello stesso stato di salute o ii) morire.

In questo modello, i pazienti sono stati osservati su un orizzonte temporale *lifetime*. È stato applicato un tasso di sconto del 3% a costi ed esiti (31). L’analisi è stata condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN, considera solo i costi relativi a risorse del settore sanitario).

**Dati clinici impiegati nel modello**

I dati clinici utilizzati nel modello sono ricavati da un’analisi aggregata di due studi di dupilumab: i) lo studio CAFÉ (16), uno studio a 16 settimane che ha arruolato pazienti con DA grave, *non-responder* alla ciclosporina o intolleranti o con controindicazione all’uso e ii) lo studio CHRONOS (15), uno studio clinico con valutazione primaria a 16 settimane e valutazione secondaria a 52 settimane, che ha arruolato pazienti con DA moderata o grave, con risposta inadeguata agli steroidi per uso topico. Dallo studio CHRONOS è stato identificato ed estratto un sottogruppo di pazienti le cui caratteristiche hanno rispettato i criteri di inclusione dello studio CAFÉ (da qui in avanti definito “CHRONOS-CL”) (32). Per ulteriori specifiche sui criteri di inclusione dello studio CAFÉ, si faccia riferimento alla Tabella 6, riportata nei Materiali Supplementari disponibili online. Infine, l’analisi aggregata (*pooled*), che ha aggregato i risultati clinici degli studi CAFÉ e CHRONOS-CL, è stata utilizzata come fonte clinica principale del modello.

**TABELLA 1** - Caratteristiche al basale dei pazienti con DA grave (16,32)

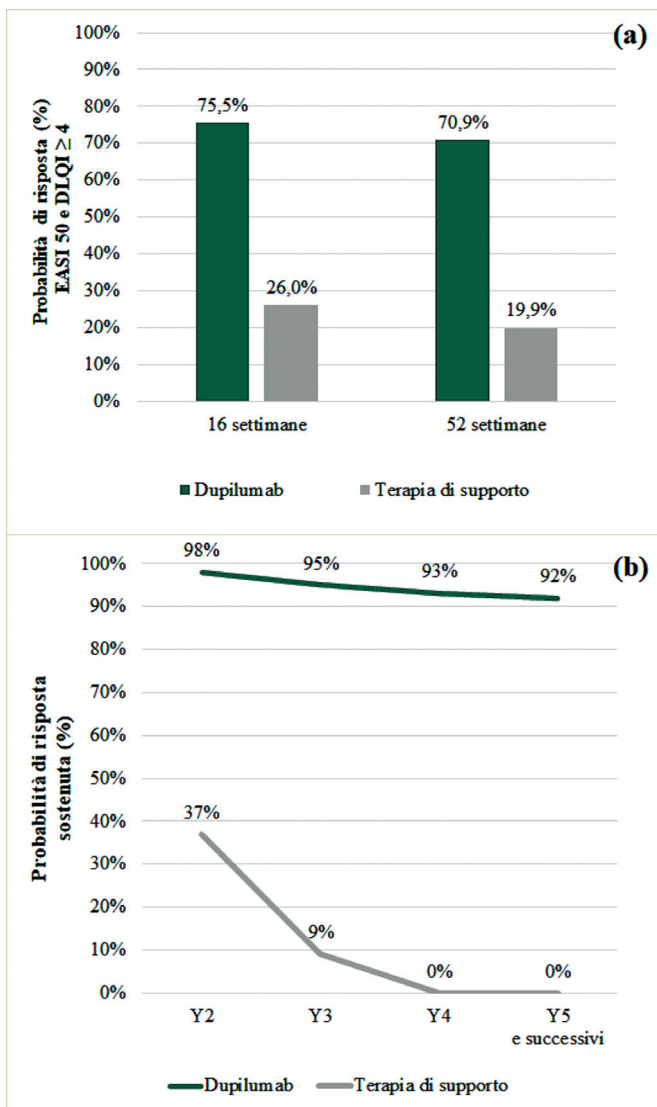
Caratteristica	Valore
Sesso, maschi (%)	60,0%
Età, media (anni)	38,1
Utilità (N, 0-1)	0,66
Peso (kg)	75,0

Le caratteristiche al basale dei pazienti considerati nell’analisi sono state estratte dall’analisi aggregata CAFÉ + CHRONOS-CL (16,32) (Tab. I).

È stato preso in considerazione il sottogruppo di pazienti adulti con EASI > 25 come *proxy* del sottogruppo di pazienti che sono stati ammessi a rimborsabilità secondo i criteri dell’Agenzia italiana del farmaco (AIFA) (17). L’età media della coorte è di 38,1 anni, con il 60,0% dei pazienti di sesso maschile (Tab. I). L’età e il sesso sono stati usati per stimare la sopravvivenza dei pazienti attraverso le tavole di mortalità della popolazione italiana (33). Non sono stati considerati rischi di mortalità aggiuntivi, attribuibili alla malattia.

In questa analisi, la risposta terapeutica è stata definita come una riduzione di almeno il 50% del punteggio EASI e una riduzione di almeno 4 punti nell’indice di qualità della vita dermatologica (DLQI) dall’inizio del trattamento (EASI 50 e DLQI ≥ 4). È stato deciso di utilizzare questo approccio perché il solo indice EASI non è in grado di misurare tutti gli aspetti di gravità della DA, come la qualità della vita, che, in questa tipologia di pazienti, ha un impatto significativo.





**Fig. 2** - Probabilità di risposta al trattamento a 16 e 52 settimane (a) e probabilità di risposta a lungo termine (b). DLQI: *Dermatology Life Quality Index*, EASI: *Eczema Area and Severity Index*, SC: terapia di supporto, Y: anno.

Questo approccio, inoltre, è risultato coerente con l'analisi di costo-utilità condotta in Inghilterra e presentata al NICE (30).

La Figura 2a mostra le probabilità di risposta per il sottogruppo EASI > 25 a 16 e a 52 settimane, per trattamento. Le probabilità di risposta a 16 settimane sono state ricavate dall'analisi *pooled* CAFÉ + CHRONOS-CL (16,32), mentre la probabilità di risposta a 52 settimane è stata ricavata dallo studio CHRONOS-CL (32). La risposta sostenuta delle alternative di trattamento è stata valutata da un gruppo di cinque esperti della DA, replicando la valutazione condotta da MC Kenna et al. 2009 (34). In questa indagine (fare riferimento al Materiale Supplementare disponibile online per ulteriori dettagli), è stato richiesto ai medici di fornire stime sulla probabilità di mantenimento della qualità di vita o di mantenimento della risposta a 1 anno e negli anni successivi, per il trattamento con dupilumab e con SC. È stato supposto che

l'efficacia terapeutica di lungo periodo (dopo i 5 anni) fosse uguale all'efficacia dell'anno 5 (35). La Figura 2b mostra le stime di risposta a lungo termine. Per entrambe le opzioni è stato ipotizzato un "waning effect", ossia una progressiva riduzione dell'efficacia del trattamento nel tempo. Tuttavia, secondo gli esperti, il *waning effect* era da ritenersi più marcato con SC, rispetto a dupilumab, che dovrebbe garantire un'efficacia piuttosto "sostenuta" nel tempo.

Nel gruppo dupilumab, la probabilità di rimanere in trattamento è stata aggiustata tenendo conto del rischio di interruzione. La probabilità di interruzione del trattamento è data dalla proporzione di pazienti che non hanno completato il periodo di trattamento di 52 settimane, ricavata dallo studio CHRONOS (15), secondo i criteri di risposta EASI 50 e DLQI  $\geq 4$ , ed è stata stimata nel 3,7% dei pazienti.

Infine, è stato considerato l'effetto degli eventi avversi sui costi. L'incidenza di eventi avversi è stata ricavata dall'analisi *pooled* CAFÉ + CHRONOS-CL (36). Gli eventi avversi più comuni, associati al trattamento con dupilumab, sono stati: reazioni nel sito di iniezione, congiuntivite allergica, congiuntivite infettiva e herpes orale. I dati sugli eventi avversi sono riportati nella sezione successiva ("Dati di costo impiegati nel modello").

#### Dati di costo impiegati nel modello

Per fornire una valorizzazione esaustiva delle risorse economiche associate alla gestione della DA, sono stati inclusi i seguenti costi: i) costi di acquisizione dei farmaci, ii) costi di gestione della malattia e iii) costi degli eventi avversi. I principali *input* di costo sono riportati nella Tabella II.

Per calcolare il costo totale del trattamento con dupilumab, è stato moltiplicato il costo unitario di una fiala (prezzo *ex-factory* per fiala (37), al netto di eventuali sconti applicati alle strutture pubbliche del SSN) per il numero di fiale per trattamento (costo per ciclo) e per il numero di somministrazioni all'anno (costo per anno).

La presente analisi è stata condotta utilizzando il prezzo netto a confezione di dupilumab senza dichiararlo esplicitamente, data la confidenzialità dell'accordo negoziale con l'AIFA.

Secondo l'indicazione approvata, dupilumab è somministrato (per via sottocutanea) a una dose iniziale di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da dosi di 300 mg Q2W. Nel modello è stata considerata una leggera riduzione della *compliance* di dupilumab durante la fase iniziale (settimane 0-16, *compliance*: 99,0%, fonte studio CAFÉ (12)) e la fase di mantenimento (*compliance*: 96,8%, fonte studio CHRONOS (15)). I costi di somministrazione di dupilumab sono stati ipotizzati pari a € 0. Trattandosi di una somministrazione sottocutanea, per mezzo di una siringa pre-riempita e quasi esclusivamente in un *setting* domiciliare, è stato assunto che il tempo necessario alla somministrazione di dupilumab sia trascurabile.

Il trattamento con SC consiste principalmente in creme idratanti ed emollienti. Di conseguenza, è stato ipotizzato che il costo di acquisizione della SC sia pari a € 0; questo costo sarebbe, comunque, attribuibile a entrambi i bracci di trattamento per lo stesso ammontare.

I costi di gestione della malattia, per i pazienti con DA, includevano altri costi medici relativi al monitoraggio e alla gestione di possibili ricoveri causati da complicanze della malattia. Nel



TABELLA II - Input di costo inclusi nell'analisi

Tipo di costo	Descrizione	Valore	Note/Riferimenti bibliografici
Acquisizione farmaco	Costi di acquisizione di dupilumab (€ per fiala)	€ 640,00	Prezzo <i>ex-factory</i> <sup>a</sup> (37)
	Costo di acquisizione SC (€)	€ 0,00	Assunzione
Gestione della malattia (risorse sanitarie)	Costo per paziente <i>responder</i> (€/anno)	€ 580,31	(39,40), per i dettagli sul calcolo fare riferimento alla Tabella 7 nei Materiali Supplementari online.
	Costo per paziente <i>non-responder</i> (€/anno)	€ 2.313,47	
	Costo unitario della reazione nel sito di iniezione (€)	€ 242,09	Media costo accesso al Pronto Soccorso (41)
	Costo unitario della congiuntivite allergica (€)	€ 20,66	(42) Tariffa codice 95.02 "Esame complessivo dell'occhio"
	Costo unitario della congiuntivite infettiva (€)	€ 35,65	(42) Tariffa codice 95.02 "Esame complessivo dell'occhio" + Costo ciprofloxacina (0,3% unguento oftalmico tubo 3,5 g) (43)
Gestione degli eventi avversi	Costo unitario dell'herpes orale (€)	€ 41,32	Compenso forfettario annuo per assistito del medico di medicina generale (2019) (44)
	Incidenza della reazione nel sito di iniezione – dupilumab (%)	9,1%	Probabilità una tantum (36)
	Incidenza della congiuntivite allergica – dupilumab (%)	40,1%	Probabilità per ciclo (36)
	Incidenza della congiuntivite infettiva – dupilumab (%)	25,5%	Probabilità per ciclo (36)
	Incidenza dell'herpes orale – dupilumab (%)	5,5%	Probabilità per ciclo (36)
	Incidenza della reazione nel sito di iniezione – SC	0,0%	Probabilità una tantum (36)
	Incidenza della congiuntivite allergica – SC (%)	18,8%	Probabilità per ciclo (36)
	Incidenza della congiuntivite infettiva – SC (%)	3,3%	Probabilità per ciclo (36)
	Incidenza dell'herpes orale – SC (%)	1,1%	Probabilità per ciclo (36)

SC: terapia di supporto.

<sup>a</sup>Al lordo degli sconti obbligatori per legge, in virtù dell'ottenimento del carattere di innovatività e di eventuali ulteriori sconti applicati alle strutture pubbliche del SSN italiano.

TABELLA III - Valori di utilità utilizzati nel modello (16,32)

# Utilità	Dupilumab + SC (95% IC)	SC (95% IC)
A Settimana 0-8, al basale	0,660 (0,594; 0,726)	0,660 (0,594; 0,726)
B Settimana 8-16 <sup>a</sup>	0,660 + 0,239 (0,186; 0,292) = 0,899 <sup>b</sup> (0,78; 1,00,)	0,660 + 0,120 (0,072; 0,168) = 0,780 <sup>b</sup> (0,666; 1,000)
C Dopo la settimana 16, <i>responder</i>	0,660 + 0,290 (0,230; 0,350) = 0,950 <sup>b</sup> (0,824; 1,00)	0,660 + 0,120 (0,072; 0,168) = 0,780 <sup>b</sup> (0,666; 1,000)
D Dopo la settimana 16, <i>non-responder</i>	0,780	0,780

SC: terapia di supporto.

<sup>a</sup>L'incremento di utilità rispetto ad A è attribuibile al fatto che una certa proporzione di pazienti trae beneficio dal trattamento prima della valutazione alla settimana 16.

<sup>b</sup>Valore calcolato sommando le variazioni dell'utilità rispetto al valore al basale, specifiche per trattamento, ottenute dall'analisi *pooled* CAFÉ + CHRONOS-CL (16,32), al valore medio dell'utilità al basale (0,660).

modello è stato ipotizzato che il consumo di risorse utilizzate dai pazienti dipendesse dalla risposta al trattamento, come documentato nella letteratura pubblicata (36,38). Per quantificare tali costi, è stato recentemente condotto un expert panel in Italia (39). Agli esperti è stato chiesto di fornire una stima del consumo di risorse in base allo stato della risposta al trattamento (vale a dire farmaci concomitanti prescritti, numero annuale di visite mediche, esami di laboratorio e radiologici, accessi in Pronto Soccorso e visite mediche).

Infine, i costi per la gestione degli eventi avversi correlati al trattamento sono stati calcolati moltiplicando i costi unitari nella pratica italiana, per le rispettive probabilità.

### Utilità

Le utilità, utilizzate per stimare la sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita dei pazienti, sono state ricavate dall'analisi *pooled* CAFÉ + CHRONOS-CL (16,32). All'inizio della simulazione, l'utilità media al basale dei pazienti con DA (calcolata dalle risposte dei pazienti al questionario EQ-5D) era 0,660 (Tab. III, riga A (16,32)).

Nel periodo compreso tra la settimana 0 e la settimana 8 (settimane 0-8) è stato assunto che l'utilità rimanesse invariata rispetto al valore iniziale, per tutti i pazienti, indipendentemente dal trattamento ricevuto.

Per le successive otto settimane di trattamento (settimane 8-16), sono stati utilizzati i valori di utilità riportati nella Tabella III riga B, supponendo che il cambiamento della qualità della vita si verificasse a metà del periodo di 16 settimane. Dopo la settimana 16, per i pazienti *responder* (che proseguono il trattamento iniziale), è stato ipotizzato il mantenimento di un più alto valore di utilità (riga C), mentre, per i *non-responder* (che passano al gruppo SC), è stata considerata la medesima utilità del trattamento con SC (Tab. III, riga D).

Sono stati considerati valori di disutilità, causati dagli eventi avversi correlati al trattamento, pari a  $-0,1$ , della durata di 20 giorni. Si tratta di un'assunzione conservativa e coerente con il valore riportato nello studio Poole et al. 2014 (45). Questo studio aveva l'obiettivo di valutare l'utilità dei pazienti affetti da rinite allergica. Il valore di utilità minimo, stimato durante il periodo del trial, è stato di  $-0,094$  per i pazienti affetti da rinite allergica che non hanno ricevuto alcun trattamento farmacologico.

### Analisi di sensibilità

Sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica a una via e un'analisi di sensibilità probabilistica, per identificare i valori di input con il maggiore effetto sull'ICUR e valutare la robustezza dell'analisi. L'analisi di sensibilità deterministica a una via è stata eseguita, facendo variare tutti i parametri del modello all'interno del loro intervallo di incertezza, utilizzando gli intervalli di confidenza al 95% (95% IC). Nei casi in cui il *range* o l'intervallo fiduciario non fossero disponibili dalle fonti originali, si è adottata una variazione pari a  $\pm 20\%$  del valore di base. Sono state eseguite ulteriori analisi di sensibilità univariata: i) variazione dell'orizzonte temporale, 20 anni e 10 anni, e ii) criteri di risposta (EASI 50, 75, 90). Per l'analisi probabilistica, sono state utilizzate le seguenti distribuzioni di probabilità: log-normale per il rischio relativo della risposta sostenuta a 52 settimane, per la mortalità e per il tasso di interruzione del trattamento con dupilumab, beta per le probabilità di risposta a 16 settimane, per le utilità e per le probabilità degli eventi avversi, gamma per i costi e normale per le variazioni delle utilità rispetto al basale. I parametri variati, i rispettivi *range* di variazione e le distribuzioni utilizzate sono riportati nella Tabella 8 dei Materiali Supplementari disponibili online.

### Risultati

#### Risultati del Caso Base

La Tabella IV mostra i risultati dell'analisi costo-utilità nella prospettiva del SSN.

Complessivamente, dupilumab è risultato più efficace rispetto a SC nel trattamento di pazienti con DA, con un aumento della sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita ( $+2,42$  QALY, 16,96 nel gruppo dupilumab vs 14,57 nel gruppo SC). La sopravvivenza è risultata identica nei due gruppi (24,70 anni di vita, LY). I costi relativi a risorse del settore sanitario totali sono risultati pari a € 137.267 e a € 56.744, rispettivamente per dupilumab e SC. I costi di trattamento e

TABELLA IV - Risultati analisi di costo-utilità

Item	Dupilumab + SC	SC	Differenza (dupilumab + SC - SC)
Risultati			
Anni di vita	24,70	24,70	0,00
QALY	16,96	14,57	2,42
Costi relativi a risorse del settore sanitario (€)			
Costi della terapia farmacologica	95.262	0	95.262
Gestione della malattia	41.717	56.608	-14.890
Costi degli eventi avversi	288	136	152
<b>Costi totali relativi a risorse del settore sanitario</b>	<b>137.267</b>	<b>56.744</b>	<b>80.523</b>
<b>ICUR (€/QALY guadagnato)</b>		<b>33.263</b>	

ICUR: rapporto incrementale di costo-utilità, *incremental cost-utility ratio*; QALY: anni aggiustati per la qualità di vita, *quality adjusted life years*; SC: terapia di supporto.

i costi di gestione della malattia sono stati i *driver* di costo in entrambi i gruppi. L'impatto economico degli eventi avversi è stato simile nei due gruppi.

### Analisi di sensibilità

Entrambe le analisi di sensibilità deterministica a una via e probabilistica hanno confermato la robustezza e l'affidabilità dei risultati del Caso Base. I risultati dell'analisi deterministica a una via, nella prospettiva del SSN, sono riassunti nella Tabella V. L'ICUR è risultato relativamente stabile. La maggiore variazione è stata osservata nel caso di modifica della variazione dell'utilità rispetto al basale e nel caso di utilizzo del criterio di risposta clinica EASI 90. Questo risultato era prevedibile, poiché la risposta, valutata tramite il solo EASI score, non cattura il miglioramento nella qualità della vita dei pazienti con DA.

La Figura 3 mostra i risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica, nella prospettiva del SSN.

La curva di accettabilità dell'analisi costo-utilità (Fig. 3) mostra che, considerando il *range* informale di accettabilità proposto per l'Italia (€ 25.000-€ 40.000 per QALY guadagnato (31)), dupilumab ha la probabilità del 70,4% di essere economicamente accettabile rispetto alla sola SC (è stato considerato il punto medio del *range* di accettabilità proposto).

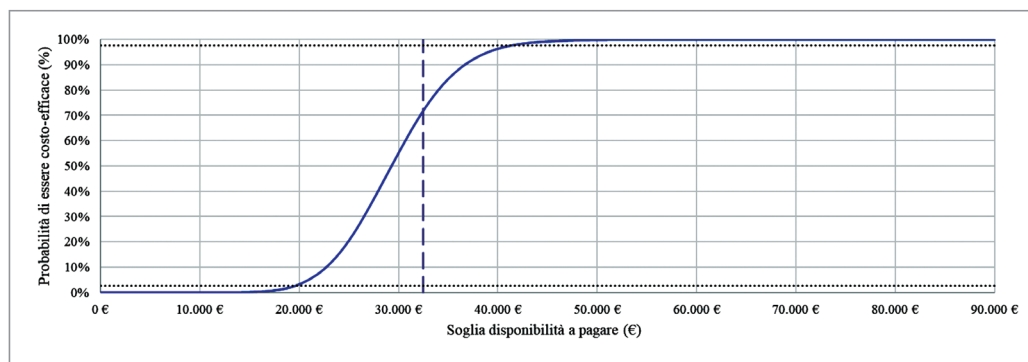
### Discussione

L'obiettivo di questa analisi economica è stato quello di confrontare, in termini farmaco-economici, dupilumab + SC rispetto alla SC per il trattamento della DA grave con EASI  $\geq 24$ , in pazienti adulti per i quali la terapia con ciclosporina è controindicata, inefficace o non tollerata, adottando la prospettiva del SSN.

**TABELLA V** - Risultati dell'analisi di sensibilità deterministica a una via (Prospettiva SSN; ICUR Caso base: € 33.263)

Parametri, variazione	ICUR risultante, (€ per QALY guadagnato) variazione relativa vs Caso Base (%)	
	Diminuzione parametro	Aumento parametro
Variazione dell'utilità rispetto al basale dupilumab ( <i>responder</i> ), estremi 95% IC	€ 42.345, 27,30%	€ 27.389, -17,66%
<i>Compliance</i> in mantenimento dupilumab, ± 20%	€ 29.481, -11,37%	€ 37.044, 11,37%
Probabilità di risposta sostenuta a 5+ anni dupilumab, ± 20%	€ 36.496, +9,72%	€ 31.409, -5,57%
Probabilità di risposta sostenuta a 4 anni dupilumab, ± 20%	€ 30.583, -8,04%	€ 34.470, +3,63%
Costo annuale delle risorse ( <i>non-responder</i> ), ± 20%	€ 34.905, 4,94%	€ 32.442, -2,47%
Variazione dell'utilità rispetto al basale SC (tutti i pazienti), estremi 95% IC	€ 32.620, -1,93%	€ 33.931, 2,01%
Tasso di sconto – costi ed esiti (0%; 5%)	€ 32.416, -2,55%	€ 33.845, +1,75%
Costo annuale delle risorse ( <i>responder</i> ), ± 20%	€ 32.851, -1,24%	€ 33.675, 1,24%
Età al basale, ± 20%	€ 33.203, -0,18%	€ 33.363, +0,30%
Probabilità di risposta sostenuta a 2 anni SC, ± 20%	€ 33.174, -0,27%	€ 33.352, +0,27%
Probabilità di risposta sostenuta a 3 anni dupilumab, ± 20%	€ 33.289, +0,08%	€ 33.256, -0,02%
Probabilità di risposta sostenuta a 3 anni SC, ± 20%	€ 33.239, -0,07%	€ 33.286, +0,07%
Probabilità di risposta sostenuta a 2 anni dupilumab, ± 20%	€ 33.248, -0,04%	€ 33.264, +0,00%
Orizzonte temporale – 20 anni	€ 33.877, +1,85%	
Orizzonte temporale – 10 anni	€ 35.505, +6,74%	
EASI 50	€ 38.147, +14,68%	
EASI 75	€ 40.353, +21,32%	
EASI 90	€ 42.044, +26,40%	

EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IC: intervallo di confidenza; ICUR: rapporto incrementale di costo-utilità, *incremental cost-utility ratio*; SC: terapia di supporto.



**Fig. 3** - Curva di accettabilità dell'analisi costo-utilità (N = 1.000 simulazioni; ICUR Caso base: 33.263).

Nell'agosto 2018, dupilumab, un nuovo anticorpo monoclonale umano, è stato rimborsato dall'AIFA per il trattamento della DA grave con EASI ≥ 24 in pazienti adulti, per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato (17,37). Il prodotto è stato, inoltre, classificato dall'AIFA come "innovativo" (un riconoscimento particolare per terapie altamente efficaci, approvate in condizioni gravi con elevato bisogno clinico, per le quali non esistono valide opzioni terapeutiche di comprovata efficacia). Un simile riconoscimento del valore clinico è stato raggiunto da dupilumab anche in altri paesi europei, per l'indicazione DA. In Germania (giugno 2018), il *Federal Joint Committee* (G-BA) ha assegnato

a dupilumab lo status di farmaco a "considerabile valore aggiunto" (46). In Francia (luglio 2018), la Commissione di Trasparenza ha assegnato un punteggio di ASMR III (miglioramento "moderato" del beneficio clinico) (47). Infine, il NICE (agosto 2018) ha espresso una raccomandazione positiva di dupilumab, per i pazienti con DA che non hanno risposto ad almeno un'altra terapia sistemica, come la ciclosporina, il metotrexato, il micofenolato mofetile e l'azatioprina o quando questi sono controindicati o non tollerati (30).

Coerentemente con le valutazioni formulate dalle agenzie succitate, anche la presente analisi di costo-utilità ha mostrato che, al prezzo *ex-factory* proposto al SSN italiano,



al netto degli sconti nascosti, dupilumab è un'alternativa costo-efficace rispetto a SC, ovvero con un ICUR che ricade all'interno del *range* informale di accettabilità proposto per l'Italia dalla Società Italiana di Economia Sanitaria (AIES) (31), € 25.000-€ 40.000 per QALY, per il trattamento della DA grave (EASI  $\geq$  24).

Nel contesto di qualsiasi valutazione economica, è di fondamentale importanza valutare criticamente la metodologia dell'analisi e i limiti principali. A nostro avviso, i principali aspetti metodologici dell'analisi che richiedono un approfondimento sono: i) la differenza tra i criteri di inclusione del paziente stabiliti nell'analisi costo-utilità e i criteri di rimborso stabiliti dall'AIFA, ii) l'impiego di un *expert panel* per stimare l'efficacia a lungo termine di dupilumab e alcuni dati di costo della malattia e iii) l'uso del criterio di risposta combinato EASI 50 e DLQI  $\geq$  4. Per quanto riguarda il primo punto, in assenza di una stratificazione *ad-hoc*, non è stato possibile condurre un'analisi di costo-utilità che includesse esattamente i pazienti definiti nei criteri di rimborso in Italia, cioè EASI  $\geq$  24. Tuttavia, riteniamo che questa discrepanza abbia un effetto trascurabile sull'ICUR finale, per due ragioni: i) la differenza tra EASI  $\geq$  24 e EASI  $>$  25 al basale, negli studi registrativi, era minima (pochissimi pazienti con punteggio EASI tra 24 e 25 al basale) e ii) gli attuali strumenti di classificazione e diagnosi della malattia non sono sufficientemente sensibili per distinguere 1 punto nel punteggio EASI; pertanto, EASI 24 ed EASI 25 sarebbero praticamente indistinguibili dal punto di vista della valutazione (39). Riguardo al secondo punto, bisogna riconoscere come l'utilizzo del parere di esperti per stimare i dati di *input*, da inserire in un modello, non sia il più robusto degli approcci, ma, date le circostanze, si trattava dell'unica soluzione possibile per condurre l'analisi. Per l'unico dato di *input* clinico mancante (vale a dire l'efficacia a lungo termine di dupilumab vs SC), è stata utilizzata la stessa fonte già validata in sede di valutazione da parte del NICE (30). Per quanto riguarda gli *input* economici, è stato adottato un approccio prevalentemente conservativo, escludendo alcuni costi (per esempio, la prescrizione di rituximab nei pazienti *non-responder*), che avrebbero potuto, in qualche modo, favorire dupilumab. Tuttavia, occorre menzionare che alcune delle scelte semplificatrici citate in precedenza potrebbero aver generato degli errori di accuratezza, che, comunque, sono di minima rilevanza ai fini del calcolo dell'ICUR. In ogni caso, l'incertezza è stata testata attraverso analisi di sensibilità, e queste analisi hanno confermato la robustezza dei risultati. Ovviamente, è auspicabile un aggiornamento della presente analisi, quando saranno disponibili dati più robusti, provenienti dall'uso di dupilumab in real-world.

Per ciò che riguarda il terzo punto, è stato scelto di considerare EASI 50 e DLQI  $\geq$  4 per misurare la risposta al trattamento, piuttosto che l'EASI 50, che era l'endpoint primario degli studi clinici di dupilumab e il criterio di risposta considerato nel registro di prescrizione stabilito dall'AIFA (14,20). Anche in questo caso, l'inclusione del parametro DLQI come criterio di risposta permette di valutare il miglioramento della qualità della vita che, in questa tipologia di pazienti, risulta essere compromessa a causa della patologia. Inoltre, tale approccio è stato utilizzato nella valutazione economica sottomessa a NICE.

Nonostante alcune limitazioni metodologiche, tipiche dei modelli economici sviluppati subito dopo la conclusione delle sperimentazioni cliniche, riteniamo che l'analisi resti informativa per i prescrittori e i *policy-maker*.

In conclusione, i risultati dell'analisi di costo-utilità confermano che dupilumab + SC può ritenersi un'opzione terapeutica costo-efficace rispetto alla terapia di supporto (l'unica opzione terapeutica disponibile nella fase di pre-approvazione di dupilumab), per i pazienti adulti affetti da dermatite atopica grave con EASI  $\geq$  24 in Italia, per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato, quando si considera la prospettiva del SSN.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declared the following potential conflicts of interest:

AC has received research grants, consulting, or speaker honoraria for the participation as speaker from Abbvie, Sanofi, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, Celgene, Leo-Pharma, Almirall.

GF and RB: employees of EBMA Consulting. EBMA Consulting received consulting fees from Sanofi for conducting the analysis.

Financial support: This study was financially supported by Sanofi S.p.A. (Milan, Italy).

## Bibliografia

- Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica. La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica. [http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2015/05/RivRiap\\_suppl2\\_2\\_151.pdf](http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2015/05/RivRiap_suppl2_2_151.pdf) (Data ultimo accesso 01/12/2018).
- Medscape. Atopic Dermatitis. Practise essentials. <https://emedicine.medscape.com/article/1049085-overview> (Data ultimo accesso 01/12/2018).
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35-50.
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:84-92.
- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;69(1):3-16.
- Società Italiana di Dermatologia Medica, Chirurgia, Estetica e delle Malattie sessualmente trasmesse. Dermatite atopica. <http://www.pacinimedica.it/dermatite-atopica-linee-guida-sidemast-2016-2017/> (Data ultimo accesso 01/12/2018).
- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy.* 2018;73(6):1284-93.
- Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(1):3-8.
- Hajar T, Gontijo JRV, Hanifin JM. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2018;93:104-7.
- Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:1-23.
- Bieber T, Straeter B. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. *Allergy.* 2015;70:6-11.
- Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Dupixent (Dupilumab). Riassunto caratteristiche prodotto. <http://www.ema.europa>.

- eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/004390/WC500236507.pdf (Data ultimo accesso 01/12/2018).
13. Crepy M, Nosbaum A, Bensefa-Colas L. Blocking type 2 inflammation by dupilumab does not control classic (type 1-driven) allergic contact dermatitis in chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2019;81(2):145-7.
  14. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48.
  15. 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 (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-303.
  16. 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. *Br J Dermatol*. 2018;178:1083-101.
  17. Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). Farmaci innovativi oncologici sottoposti a registro di monitoraggio. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/farmaci\\_innovativi\\_monitoraggio\\_01.10.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/farmaci_innovativi_monitoraggio_01.10.2018.pdf) (Data ultimo accesso 01/12/2018).
  18. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2006;10(46):1-233,i-iv.
  19. Pan F, Brazier NC, Shear NH, et al. Cost utility analysis based on a head-to-head phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A Canadian perspective. *Value Heal*. 2011;14(5):652-6.
  20. Sizto S, Bansback N, Feldman SR, et al. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1264-72.
  21. Anis AH, Bansback N, Sizto S, et al. Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat*. 2011;22(2):65-74.
  22. Colombo GL, Di Matteo S, Peris K, et al. A cost-utility analysis of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2009;1:53-9.
  23. Graham C, Mollon P, Miles L, et al. A New Cost-Effectiveness Framework For Modeling Psoriasis Treatments. *Value Heal*. 2015;18(3):A20.
  24. Institute for Clinical and Economic Review. Targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: effectiveness and value. Dicembre 2016. Disponibile: [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/12/NE\\_CEPAC\\_Psoriasis\\_Evi](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/12/NE_CEPAC_Psoriasis_Evi) (Data ultimo accesso 01/12/2018).
  25. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(10):i-xxi,1-329.
  26. Bojke L, Epstein D, Craig D, et al. Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2011;50 Suppl.4:iv39-iv47.
  27. Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:26.
  28. Graham CN, Gunda P, Miles L, et al. A new cost-effectiveness framework for modeling psoriatic arthritis treatments. *Value Heal*. 2016;19(3):A233-4.
  29. Woolacott N, Vergel YB, Hawkins N, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(31):iii-iv,xiii-xvi,1-239.
  30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534> (Data ultimo accesso 01/12/2018).
  31. Fattore G. Proposta di Linee Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles*. 2009;11(2):83-93.
  32. Sanofi. SAR231893. AD1224. CHRONOS – CAFÉ like population. Data on file. October 24, 2016a.
  33. Istituto nazionale di statistica (ISTAT). Tavole di mortalità della popolazione residente: Italia. <http://demo.istat.it/tvm2016/index.php?lingua=ita> (Data ultimo accesso 01/12/2018).
  34. McKenna C, McDaid C, Suekarran S, et al. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: A systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009;13(24):iii-iv,ix-xi,1-90.
  35. Sanofi. Persistence of the quality of life gain in AD. Data on file. October 19, 2017f.
  36. Sanofi. UK model with adaptations. Data on file. November 14, 2017g.
  37. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Dupixent». GU Serie Generale n. 208 del 07-09-2018. Disponibile sul sito: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/09/07/208/sg/pdf>.
  38. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased health-care utilization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):476-86.
  39. Clinical expert opinion to determine monitoring costs associated to AD treatments. 2018. Data on file.
  40. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study (IDEA Study). *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:35-46.
  41. Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e sistema 118. Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza. Disponibile sul sito: [http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11\\_Valutazione\\_costi\\_dell\\_emergenza.pdf](http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11_Valutazione_costi_dell_emergenza.pdf) (Data ultimo accesso 01/12/2018).
  42. Ministero della salute. Tariffe delle prestazioni ambulatoriali. Supplemento n. 8, Gazzetta Ufficiale n. 23, 2013. Allegato <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=3&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>.
  43. Codifa. L'informatore farmaceutico. OFTACILOX. 0,3% unguento oftalmico tubo 3,5 g. Disponibile: [https://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp?id\\_scheda=3810](https://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp?id_scheda=3810) (Data ultimo accesso 01/12/2018).
  44. SISAC. Verbale preintesa – Ipotesi di Accordo Collettivo Nazionale per la Disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale 2019. Disponibile: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2327959.pdf> (Data ultimo accesso 30/06/2020).
  45. Poole CD, Bannister CA, Andreasen JN, et al. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:99.
  46. Federal Joint Committee (G-BA). Benefit Assessment of Dupilumab. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf) (Data ultimo accesso 01/12/2018).
  47. Haute Autorité de Santé. Opinion of the Transparency Committee on Dupilumab. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2865400/fr/dupilumab-dupilumab-medicament-de-la-dermatite-non-corticoide](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2865400/fr/dupilumab-dupilumab-medicament-de-la-dermatite-non-corticoide) (Data ultimo accesso 01/12/2018).

# Patterns of prescription, hospitalizations and costs of herpes zoster in patients at risk, from a large Italian claims database

Silvia Calabria<sup>1</sup>, Giulia Ronconi<sup>1</sup>, Letizia Dondi<sup>1</sup>, Carlo Piccinni<sup>1</sup>, Antonella Pedrini<sup>1</sup>, Immacolata Esposito<sup>2</sup>, Pierluigi Viale<sup>3</sup>, Nello Martini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione ReS (Ricerca e Salute) – Research and Health Foundation, Casalecchio di Reno, Bologna - Italy

<sup>2</sup>Drugs & Health Srl, Rome - Italy

<sup>3</sup>Infectious Disease Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, Teaching Hospital S. Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna - Italy

## ABSTRACT

**Purpose:** This observational study aimed to investigate the incidence of herpes zoster (HZ) among at-risk subjects aged  $\geq 50$  years, characterize them and assess annual healthcare utilization and costs from the Italian National Health System (NHS) perspective.

**Methods:** Records of reimbursed drug prescriptions, hospitalizations and outpatient specialist care from the Fondazione ReS database were linked to identify patients aged  $\geq 50$  years at HZ risk (i.e. cardiovascular disease/chronic obstructive pulmonary disease/diabetes/immunosuppression, according to the Italian National Vaccine Prevention Plan – PNPV 2017-2019) in 2013. New HZ events (incidence per 1,000) were researched in 2 years, and subjects with HZ in the previous year were excluded. Antiviral and pain therapy consumptions, hospitalizations for HZ and costs paid by NHS were assessed annually.

**Results:** From 12,562,609 inhabitants in 2013, a total of 1,004,705 patients (18.5% aged  $\geq 50$  years) at risk without a previous event were selected. The 2-year incidence of HZ was 5.9 per 1,000 (mean age  $74 \pm 10$  years; 54.3% female). Patients aged 80-89 (7.2 per 1,000), females (6.7 per 1,000) and immunosuppressed subjects (6.9 per 1,000) had the highest incidence rates. One year after the new HZ episode, 82.2% were treated with specific antivirals (79.3% brivudine), generating an annual average cost/treated of €106; 8.0% were hospitalized for HZ, with an average cost/hospitalized of €3,927; the overall mean cost/incident patient was €402.

**Conclusions:** This analysis provided HZ incidence in subjects aged  $\geq 50$  years considered at risk by the PNPV and its burden from the NHS perspective. Our findings can help health governance to improve clinical decisions and economic positioning concerning zoster vaccine plan.

**Keywords:** Big data, Healthcare costs, Herpes zoster virus, Public health practice, Zoster vaccine

## Introduction

Herpes zoster (HZ), also known as ‘shingles’, is a common and debilitating disorder caused by reactivation of varicella zoster virus (VZV), which is typically contracted during

childhood. Following the primary infection, which manifests clinically as chickenpox, the virus becomes latent in the sensory cranial nerve and spinal ganglia and may reactivate, giving rise to nervous and skin symptoms with a dermatomal distribution typical of HZ (1).

In Europe, it is estimated that more than 1.7 million people suffer from HZ. The estimated overall mean incidence is about 3.4-4.8 per 1,000 person-years. The risk of HZ episodes increases with age, up to more than 11 per 1,000 person-years among 80-year-old subjects (2). Several medical conditions may increase the risk of HZ occurrence or induce symptom worsening. Age and immunosuppression seem to be the major risk factors, but also other conditions, including diabetes mellitus, cardiovascular (CV) disease and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), have been shown to be associated with an increased risk of HZ (3-7). The Italian National Vaccine Prevention Plan (PNPV) 2017-2019

**Received:** February 10, 2020

**Accepted:** July 27, 2020

**Published online:** September 10, 2020

### Corresponding author:

Silvia Calabria  
Fondazione ReS (Ricerca e Salute) – Research and Health Foundation  
Via Magnanelli 6/3 - 40033, Casalecchio di Reno  
Bologna - Italy  
calabria@fondazioneres.it



presented the new timetable for the vaccinations recommended and reimbursed by the Italian National Health System (NHS), by age and risk groups. Among the novelties, the zoster vaccine has been introduced for people aged 65 and older, and for subjects  $\geq 50$  years with at least a disease that may increase the risk of HZ or cause symptom worsening (CV disease, COPD, diabetes and immunosuppression) (4). Immunization can reduce both HZ incidence and complication rates, including ocular and postherpetic neuralgia (PHN)-related pain (estimated in approximately 20% of cases of HZ) (4,8,9).

This observational study, based on real-world data, aimed at identifying the incidence of HZ in patients aged 50 and older with at least one disease that increases the risk of HZ, according to the last PNPV. Additional purposes of this study were to characterize the HZ incident subjects and to determine their annual healthcare resource utilization and costs from the NHS perspective.

## Methods

### Data source

This observational analysis was performed using the Fondazione ReS (Ricerca e Salute – Research and Health Foundation) database. In collaboration with CINECA (Interuniversity Consortium in Bologna), the Fondazione ReS database routinely collects and integrates complete and available NHS administrative databases of demographics, free filled drug prescriptions, hospital discharges and outpatient specialist services. Data are completely anonymized at the source for each single patient. Therefore, the ReS database comprises inhabitants residing in different Italian regions. The data source has completeness and high usefulness, as demonstrated by several studies in the international literature (10-12). Pharmaceutical data consist of all free-filled drug prescriptions, for which the following information was recorded: active substances (according to the Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] classification), medicinal products (by means of the authorization number issued by the Italian Medicines Agency [AIFA] for commercialization), dose, number of packages, dispensing date and costs reimbursed by the NHS. Hospital discharge data collect diagnoses and procedures, according to the Italian adjustment of the ninth version of the International Classification of Diseases – Clinical Modification (ICD-9-CM) (13). The Italian ambulatory care database collects invasive/non-invasive and diagnostic specialist procedures according to the national classification system. Demographics were anonymous, according to the Italian data protection and privacy law. Ethical approval was not sought for the present study because it was based on the reuse of anonymous administrative data and conducted for institutional purposes, in agreement with the Italian health facilities (regions and local health units [LHUs]).

### Cohort selection and follow-up

From 1 January to 31 December 2013 (accrual period), patients aged  $\geq 50$  years with at least one risk factor for HZ according to the PNPV 2017-2019 (i.e. CV disease, COPD,

diabetes, immunosuppression) were selected (HZ at-risk cohort). The conditions at risk for HZ were searched through algorithms based on specific administrative databases (all used codes are detailed in **Supplemental Table 1, Selection criteria of patients at risk of herpes zoster in the accrual period (2013), by risk factor, available online**). The date of the first event identifying patients at risk was considered as the index date since the HZ events were searched. During the 2 years after this index date, subjects who were prescribed brivudine, the uniquely approved and recommended antiviral in Italy against HZ infection (ATC code: J05AB15), and/or those admitted to hospital due to a primary/secondary diagnosis of HZ (ICD-9-CM code: 053.x) were considered patients with a zoster episode. Moreover, in order to select solely incident patients, those who experienced a HZ event during the year before the HZ occurrence were excluded, adopting the same criteria as described above. The incident cohort was analysed in terms of consumption and mean cost per patient treated (€) of specific treatments during two different follow-up periods, starting from the HZ event. Prescriptions of specific antivirals (i.e. brivudine, acyclovir, valacyclovir and famcyclovir) were evaluated over 1 year, whereas recommended systemic pain therapies (i.e. pregabalin, gabapentin and tramadol) (7) were evaluated over the first 6 months.

Moreover, hospitalizations with a primary diagnosis of HZ (ICD-9-CM code: 053.x) were searched over 1 year from the HZ event and analysed as the percentage of hospitalized patients, mean length of stay (days) and mean expenditure per patient.

Lastly, for each HZ incident patient that could be followed for 1 year from the zoster occurrence, the annual costs to the NHS were assessed. Specifically, pharmaceutical costs were extrapolated by the gross expenditure of local pharmacy sales and the real hospital price (inclusive of value-added tax [VAT]) of hospital pharmacy supplies. The in-hospital expenses were derived from the DRG (Diagnosis-Related Group) system tariffs.

### Additional investigation

In order to fulfil the real-world practice information needs about HZ, an additional investigation was performed by comparing the 2-year incidence rates between the HZ at-risk cohort (cases) and the ones not at risk (controls), matched 1:1 for gender, age and LHU of residency. The comparison was provided by age and gender. Annual mean overall expenditures per patient are also shown for both cohorts.

### Statistical analyses

The HZ at-risk cohort was described by gender, age, type and number of risk factors. The 2-year incidence of HZ episodes (per 1,000 at-risk patients aged  $\geq 50$  years) was also estimated for each risk factor subgroup. The 2-year incidence rates of each subgroup were compared with z-test, using the group with the highest incidence rate as reference; a p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

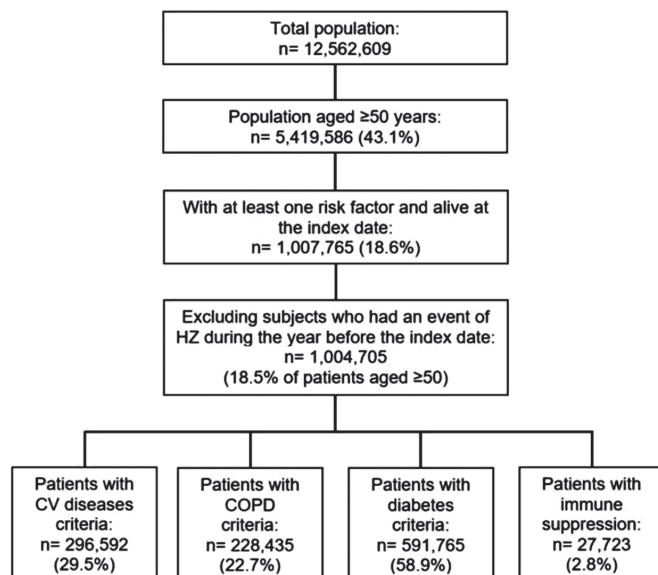
The HZ incident cohort was analysed by using descriptive statistics: categorical variables were reported as frequencies and continuous variables as means.

One-year costs, both for the whole cohort and for every risk factor group, are shown as mean euro per capita and percentage on the integrated expenditure.

## Results

Within the ReS database, 12,562,609 Italian inhabitants had complete data of their healthcare services provided by the NHS from 1 January 2012 to 31 December 2015. The ReS database consists of administrative data accurately representative of the Italian population. Indeed, distributions by age and gender are consistent with those provided by the Italian Institute of Statistics for 2013 (**Supplemental Figure 1, Percentage distribution of the 2013 Italian population by age group, from the ReS database and from the Italian Institute of Statistics (ISTAT), available online**), and the results provided by this observational analysis reflect the real demographic characteristics of candidates to HZ vaccination.

Among patients aged 50 and older ( $n = 5,419,586$ ), 1,004,705 (18.5%) had at least one risk factor for HZ during 2013 and were not hospitalized for HZ and/or were not prescribed brivudine over the previous year. In particular, 87.1%, 11.9%, 1.0% and 0.08% of subjects had one, two, three and four risk factors, respectively. Specifically, 58.9% of patients were affected by diabetes, 29.5% by CV disease, 22.7% by COPD and 2.8% by immunosuppression (Fig. 1). Certainly, a clinical assessment is necessary in order to confirm and integrate comorbidity cohorts (e.g. administrative databases do not identify patients with diabetes treated only with diet) as



**Fig. 1** - Selection of the patients aged  $\geq 50$  years with risk factors from the ReS database. The flowchart depicts the selection of patients aged  $\geq 50$  years at risk for herpes zoster and eligible for the zoster vaccine according to the Italian National Vaccine Prevention Plan 2017-2019. The sum of the comorbidity groups is higher than the overall HZ at-risk cohort, because patients could have more than one risk factor.

HZ = herpes zoster; ReS = Ricerca e Salute; CV = cardiovascular; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

well as to define the severity of target clinical conditions and of related comorbidities. Over the 2-year follow-up, 5,916 patients of the HZ at-risk cohort experienced HZ, resulting in a 2-year incidence rate of 5.9 per 1,000. We are fully aware of the limitations of administrative data analyses and of the possibility of underestimating the incidence of HZ. That is why we wanted to make sure that our HZ incidence findings were as much aligned as possible with reality. Nevertheless, the calculated annual incidence was 2.9 per 1,000 person-years among individuals aged  $\geq 50$  years at risk for HZ. This is about a half of the 2-year rate; therefore, this is what we expected by considering a minimal loss to follow-up. Although this 1-year incidence rate is not directly comparable with findings from other studies, probably due to differences in both study designs and populations analysed, it appears similar to the estimates across the world (3.0-5.0 per 1,000 person-years), Europe (2.0-4.6 per 1,000 person-years) and Italy (1.59-6.9 per 1,000 persons) (4,7,14,15), recorded among patients  $\geq 50$  years with comorbidities (16).

Specifically, 92.1% of subjects were identified through brivudine prescriptions, 7.1% through hospitalizations for HZ (primary/secondary diagnosis) and 0.8% by both criteria. Since HZ is typically diagnosed and treated in the outpatient setting, hospitalizations represent the most severe cases. The lack of general practitioners' (GPs) visits and their associated diagnoses in the ReS database could be considered a limitation of this study, but hospital prescriptions of brivudine are very few, and therefore this criterion could reliably identify the HZ cases diagnosed by GPs. Certainly, the HZ cases among outpatients could be underestimated as they could be treated with other antivirals (i.e. acyclovir, valacyclovir and famcyclovir) not included in the selection criteria. Indeed, they could not have been specific for HZ cases, because their reimbursement circumstances (Nota AIFA 84 (17)) also include some herpes simplex virus and VZV conditions.

The mean age ( $\pm$ standard deviation) of patients with a new HZ event was  $74 \pm 10$  years and 54.3% were female (Tab. I). The 2-year incidence increased with age, reaching the highest values in the 80- to 89-year-old group (7.2 per 1,000) and among females (6.7 per 1,000), consistently with the literature (6,7,18). Within risk factor groups, the 2-year incidence rates were, in ascending order: 5.6/1,000 among diabetics, 6.1/1,000 in patients with CV disease, 6.8/1,000 in patients with COPD and 6.9/1,000 in patients with weakened immune system. In accordance with the literature, immunosuppressed patients experienced the highest incidence (6.9/1,000 vs. 5.6/1,000 in diabetics:  $p < 0.01$ ). This suggests that the vaccine could provide the support needed to the immune system to prevent the expression of HZ (6, 16). The forthcoming non-live recombinant subunit vaccine could fulfil this need, as to date it is not contraindicated in immunocompromised subjects. Moreover, although the 2-year incidence rate increased with the number of risk factors from 5.9/1,000 ( $n = 1$ ) to 12.2/1,000 ( $n = 4$ ), it was independent of them ( $p > 0.05$ ).

Specific healthcare consumption and costs were assessed for 5,455 patients (92.2% of the incident cohort) who could be followed up for 1 year.

In order to evaluate the recurrent use of antivirals after a new diagnosis of HZ, the 1-year rate of patients treated with



**TABLE I** - Epidemiological characterization of the cohort of patients aged  $\geq 50$  years and with a new event of HZ

	Patients with a new event of HZ (n = 5,916)	Incidence rate (per 1,000 at-risk patients aged $\geq 50$ )	p-value
<b>Age (y)</b>			
Mean $\pm$ SD	74 $\pm$ 10		
Median	75		
<b>Age group (y), n (%)</b>			
50-59	597 (10.0)	4.0	Ref
60-69	1,347 (22.8)	5.1	<0.01
70-79	2,110 (35.7)	6.4	<0.01
80-89	1,595 (27.0)	7.2	<0.01
$\geq 90$	267 (4.5)	6.8	<0.01
<b>Gender</b>			
Female	3,210 (54.3)	6.7	Ref
Male	2,706 (45.7)	5.1	<0.01
<b>Distribution of risk factors, n (%)</b>			
CV disease	1,814 (30.6)	6.1	0.13
COPD	1,553 (26.2)	6.8	0.92
Diabetes	3,319 (56.1)	5.6	<0.01
Immunosuppression	190 (3.2)	6.9	Ref
<b>No. of risk factors, n (%)</b>			
1	5,137 (86.8)	5.9	0.45
2	716 (12.1)	6.0	0.46
3	62 (1.05)	6.4	0.51
4	1 (0.02)	12.2	Ref

The population eligible for the zoster vaccine, according to the Italian National Vaccine Prevention Plan 2017-2019, is described by age, gender, percentage distribution and number of risk factors. The 2-year incidence of HZ is shown by age, gender and risk factor. Results of the z-test between incident rates of each subgroup are provided.

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CV = cardiovascular; HZ = herpes zoster; SD = standard deviation.

at least one antiviral drug among brivudine, acyclovir, valacyclovir and famcyclovir was analysed (Tab. II), with 82.2% of patients who were not lost to 1-year follow-up. On average, each patient costed yearly €106 to the NHS (acyclovir and valacyclovir having the lowest cost) and received 1.4 boxes (from 1.1 of brivudine to 3.7 of acyclovir). According to risk factors, the mean annual cost per treated patient ranged from a minimum of €105 for diabetics to a maximum of €115 for immunosuppressed patients.

Literature data on medical outpatient care costs show discrepancies (14). By evaluating only the supply of antivirals, this study found a 1-year cost for specific medicines that accounted for 21.6% of the total expenditure for a patient experiencing HZ in the presence of risk factors, in the perspective of the NHS. This is in line with the proportion of

patients treated with antiviral therapies found by a Dutch study, and with the costs reported in European studies ranging from €118 to €242 regardless of age (14,16).

Another specific analysis aimed to evaluate the use of recommended systemic pain therapies (pregabalin, gabapentin and tramadol) during the first 6 months after the HZ episode, identifying 1,435 patients treated with at least one pain drug (Tab. II). On average, each patient costed €94 to the NHS and received 4.6 boxes of pain drugs during the 6-month follow-up. Since there is poor consensus on the definition of postherpetic pain duration (2,6,15,16,18,19), which may occur until 1 month (acute pain), from 30 to 90 days (sub-acute pain) or from 3 to 12 months (PHN) from diagnosis, the choice to search for these pain therapies over a 6-month period after the new HZ event could have generated both an overestimation and an underestimation of the complications' severity. Moreover, the use of pharmaceuticals rather than hospitalization codes for PHN could also have underestimated its burden.

This real-world data analysis allowed to assess only the expenses reimbursed by the NHS. An underestimation of all the direct costs of patients with HZ was inevitable, because administrative databases do not consider the private outpatient care. The last official report on the Italian pharmaceutical expenditure estimated that 28% of the mean per capita expenses for drugs in 2018 are paid by the patient (20). In addition, subjects who deny the use of specific drugs reimbursed by the NHS should also be taken into account. The limitations of the healthcare resource availability from the administrative databases can be an obstacle for decision makers to evaluate the real-world evidence (RWE) (21).

The 1-year rate of hospitalizations with a primary diagnosis of HZ, with or without complications (ICD-9-CM code 053.x) of incident patients not lost to follow-up (n = 5,455), was 8.0%. They were hospitalized for an average of 16.6 days and 1.1 times (Tab. II). The mean annual cost of a patient hospitalized due to HZ was €3,927. If risk factors are considered, immunosuppressed patients were admitted to hospital more frequently (16.8%) than the others, resulting also in the most expensive subjects, with an average cost of €5,172 per hospitalized patient. In contrast, patients with diabetes were less frequently hospitalized (6.0%) and patients with COPD had the lowest hospitalization costs (€3,550 per patient). In our analysis, the 1-year hospitalization rate due to HZ and the mean length of stay seem higher compared to those reported in other studies (16, 22). Nevertheless, although this analysis did not distinguish between hospitalizations for HZ and those for HZ-related complications (e.g. PHN, zoster ophthalmicus), this strategy was grounded on the fact that the use of the primary diagnosis with the ICD-9-CM code 053.x, including HZ and its complications, can be highly predictive of an episode of HZ, especially in the older adult population (22). Moreover, the longer length of stay can be due to the restriction of the study cohort to subjects with comorbidities, such as CV disease or COPD. Although there are some discrepancies in estimating the NHS absorption of the expenses of hospitalizations due to HZ and its complications, the annual mean inpatient care cost is consistent with that of Panatto et al (14).

**TABLE II** - Specific healthcare consumptions and costs of incident patients

Risk factor groups	Patients treated with antivirals* (n = 4,483)			Patients treated with pain therapies† (n = 1,435)			Patients hospitalized due to HZ* (n = 437)		
	% treated in group	Mean expenditure/ treated patient (€)	Mean boxes/ treated patient (n)	% treated in group	Mean expenditure/ treated patient (€)	Mean boxes/ treated patient (n)	% hospitalized in group	Mean expenditure/ hospitalized patient (€)	Mean length of stay (d)
CV disease	90.1	107	1.4	26.7	85	4.5	9.6	4,205	16.7
COPD	76.9	106	1.4	26.0	103	5.4	8.8	3,550	18.4
Diabetes	80.8	105	1.3	26.4	101	4.7	6.0	4,028	18.8
Immunosuppression	74.9	115	2.2	37.7	155	6.6	16.8	5,172	16.0
<b>Total (n = 5,455)</b>	<b>82.2</b>	<b>106</b>	<b>1.4</b>	<b>26.3</b>	<b>94</b>	<b>4.6</b>	<b>8.0</b>	<b>3,927</b>	<b>16.6</b>

In subjects with 1-year data available (n = 5,455), percentage distribution of patients treated with antivirals (acyclovir, valacyclovir and famcyclovir) or systemic pain therapies (gabapentin, pregabalin and tramadol) and of patients admitted to hospital due to HZ are shown, by risk factor and overall. Drug consumption is provided as mean number of boxes per patient treated, while hospitalizations are presented as mean length of stay (days). The costs of all healthcare services are shown as average per patient treated/hospitalized.

CV = cardiovascular; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HZ = herpes zoster.

\*At 1-year follow-up.

†At 6-month follow-up.

**TABLE III** - Comparison of 2-year incidence rates between patients at risk and not at risk and integrated costs

	Incidence rate (per 1,000) among at-risk patients (n = 5,916)	Incidence rate (per 1,000) among not at- risk patients (n = 4,764)	p-value
<b>Overall</b>	5.9	4.7	<0.01
<b>Age group (y)</b>			
50-59	4.0	2.9	<0.01
60-69	5.1	4.3	<0.01
70-79	6.4	5.2	<0.01
80-89	7.2	5.7	<0.01
≥90	6.8	4.7	<0.01
<b>Gender</b>			
Male	5.1	3.9	<0.01
Female	6.7	5.6	<0.01
<b>Integrated expenditure (€)</b>	402	268	–

Results of the z-test that compared the 2-year incidence rates of herpes zoster between patients at risk and not at risk are shown, also by age and gender, taking as reference the group with the highest rate. The integrated expenditure, including pharmaceuticals, hospitalizations and outpatient specialist care, was assessed during the 1-year follow-up and is provided for both cohorts.

In the additional investigation comparing the HZ at-risk cohort to controls (Tab. III), the difference in the 2-year incidence rates was statistically significant (5.9/1,000 vs. 4.7/1,000;  $p < .01$ ), confirming this discrepancy also by gender and age.

On average, the NHS yearly spent €402 for a patient with HZ or at risk for HZ vs. €268 for a patient with HZ but without the risk factors considered.

## Conclusions

Even if it is not yet included in the routine work for outcomes research of companies, some regulatory agencies (i.e. AIFA for Italy, and Food and Drug Administration for the U.S.A.) use RWE for healthcare decision-making. Differently from randomized clinical trials that are conducted in homogeneous populations, observational studies of real-world settings allow generalizability of the results to the actual population (23). Due to the large size and the representativeness of the Italian population of the ReS database, it was possible to reliably identify and characterize subjects for vaccination against HZ. Analysis of administrative databases can help healthcare stakeholders to study consistently the real burden on the NHS, or rather the costs potentially related to specific diseases and populations. Estimating the size of the burden of individuals eligible for the zoster vaccine will permit to define the impact of vaccination programmes, in terms of health benefits and cost savings. The goal of the PNPV 2017-2019 was to reach in 2019 a vaccine coverage against HZ of 50% among people aged ≥65 years (4). It has been estimated that if the zoster vaccine was extensively administered to the target population, there should be an important decline in the incidence, severity and duration of complications (e.g. ocular and PHN) (9,24). The PNPV recommends the zoster vaccine to immunocompetent people aged 65 and older and to subjects from the age of 50 with risk factors, including the immunocompromised state, without a recent history of HZ. Considering an incidence rate of 6.3 per 1,000 (2005) in people aged ≥50 years, the PNPV reported that in Italy the economic burden of HZ and PHN could be estimated at €41.2 million, including both direct (two-thirds of the total expenditure, about 28 million) and indirect costs (4). With the aim of reaching 50% of vaccine coverage in 2018, the saving has been estimated at €13,868,063. This estimation will tend to increase every year because the number of new patients vaccinated will be added to patients already immunized against

the zoster virus. Therefore, also the savings for the State will increase. This real-world observational analysis provided an annual HZ incidence of 2.9 per 1,000 person-years in subjects aged 50 and older with clinical conditions considered as risk factors, providing a measure of the burden of this condition in the perspective of the NHS. Therefore, our findings can help the health governance to improve clinical decisions and economic positioning concerning the zoster vaccine plan.

## Acknowledgements

The authors thank Paola Luciolli and Luca De Fiore (Il Pensiero Scientifico Ed.) for the professional revision of this article.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors have nothing to disclose. Financial support: This research received the unconditional support of GlaxoSmithKline Biologicals SA (study number: 208681), which has not been involved in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the article for publication.

## References

1. Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013;13:170.
2. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines.* 2015;3(4):109-120.
3. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1806-1821.
4. Italian Ministry of Health. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) [Italian National Vaccine Prevention Plan] 2017-2019. Italy 2017; 90.
5. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Real-world database investigating the association between diabetes mellitus and herpes zoster in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(18):e15463.
6. Yanni EA, Ferreira G, Guennec M, et al. Burden of herpes zoster in 16 selected immunocompromised populations in England: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2000-2012. *BMJ Open.* 2018;8(6):e020528.
7. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1526-1533.
8. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke.* 2009;40(11):3443-3448.
9. Gelb LD. Preventing herpes zoster through vaccination. *Ophthalmology.* 2008;115(2 Suppl):S35-S38.
10. Calabria S, Forcesi E, Dondi L, Pedrini A, Maggioni AP, Martini N. Target population of non-deferrable surgery and uncontrolled severe bleeding related to dabigatran. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(3):281-286.
11. Cimminiello C, Dondi L, Pedrini A, et al. Patterns of treatment with antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: data from a large database in a community setting. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;2047487318814970.
12. Piccinni C, Ronconi G, Calabria S, et al. Healthcare resources utilisation in primary progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2018;39(7):1169-1174.
13. Italian Ministry of Work Health and Welfare. Italian version of the International Classification of Diseases – 9th revision – Clinical Modification. 2007.
14. Panatto D, Bragazzi NL, Rizzitelli E, et al. Evaluation of the economic burden of Herpes Zoster (HZ) infection. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):245-262.
15. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004833.
16. Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:230.
17. Agenzia IdF. Nota 84. <https://www.aifa.gov.it/nota-84>.
18. Chiyaka ET, Nghiem VT, Zhang L, Deshpande A, Mullen PD, Le P. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccination: a systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2019;37(2):169-200.
19. Werner RN, Nikkels AF, Marinovic B, et al. European consensus-based (S2k) guideline on the management of herpes zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):20-29.
20. Agenzia IdF. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018 [The use of drugs in Italy. National Report Year 2018]. 2018.
21. Malone DC, Brown M, Hurwitz JT, Peters L, Graff JS. Real-world evidence: useful in the real world of US payer decision making? How? When? And what studies? *Value Health.* 2018;21(3):326-333.
22. Jackson LA, Reynolds MA, Harpaz R. Hospitalizations to treat herpes zoster in older adults: causes and validated rates. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):754-759.
23. Tseng HF, Sy LS. Use of real-world evidence to evaluate the effectiveness of herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2018; 218(suppl\_2):S63-S67.
24. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Health.* 2018;3(2):e82-e90.

# Analisi di budget impact di anakinra nel trattamento della Malattia di Still in Italia

Roberto Ravasio<sup>1</sup>, Roberto Giacomelli<sup>2</sup>, Stefano Bianchi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Publishing & Services S.r.l., Milan - Italy

<sup>2</sup>Department of Biotechnological and Applied Clinical Science, Rheumatology Unit, School of Medicine, University of L'Aquila, L'Aquila - Italy

<sup>3</sup>Unità Operativa Servizio farmaceutico ospedaliero e territoriale Azienda USL Ferrara - Italy

## Budget Impact Analysis of anakinra in the treatment of patients with Still's Disease

**Background:** Anakinra, canakinumab and tocilizumab are all effective alternative treatment choice in patients with Still's disease including both systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) and adult onset Still's disease (AOSD).

**Objective:** Aim of this study was to estimate the budget impact of the use of anakinra compared to canakinumab and tocilizumab in the treatment of patients with AOSD or SJIA.

**Methods:** Considering the perspective of the Italian National Health Service (iNHS), a budget impact model (BIM) was developed to estimate the drug costs of anakinra, canakinumab and tocilizumab up to 12 months. The BIM showed the difference of drug expenditure generated by the base case calculated for current prescription volumes, and for different prescription volume scenarios with increased anakinra prescription. Key variables were tested in the sensitivity analysis.

**Results:** Compared to the current scenario for SJIA, an increase in the market share of anakinra (40% or 50%) would lead to a reduction in the drug expenditure sustained by iNHS (−€1,087,494 [−12.4%] or −€2,023,990 [−23.1%]). Compared to the current scenario for AOSD, an increase in the market share of anakinra (40% or 50%) would lead to a reduction in the drug expenditure sustained by iNHS (−€4,024,585 [−13.5%] or −€8,049,169 [−27.0%]).

**Conclusion:** According to the present analysis, the use of anakinra, as an alternative to canakinumab or tocilizumab in patients with AOSD or SJIA, could represent a cost-saving option for the iNHS.

**Keywords:** Anakinra, Still's disease, Systemic juvenile idiopathic arthritis, Adult onset Still's disease, Budget impact, Italian National Health Service

## Introduzione

La Malattia di Still è una grave patologia infiammatoria che si può presentare nell'adulto (*adult-onset Still's disease*, AOSD) (1-3) o nel soggetto di età inferiore o uguale a 16 anni (*systemic juvenile idiopathic arthritis*, SJIA) (4). L'eziologia e la patogenesi sono in gran parte sconosciute (1-4). Sia nell'adulto che nel bambino (età ≤ 16 anni) la Malattia di Still presenta sintomi eterogenei non specifici come febbre, rash cutanei e disturbi ematologici (1-4). A entrambe le forme sono associati disabilità a lungo termine, aumento

della morbilità e mortalità e riduzione della qualità della vita (1-4). L'analisi dell'espressione genica suggerisce che AOSD e SJIA rappresentino un "continuum" della stessa malattia, differendo tra loro per il tempo di insorgenza (5).

Sulla base della sintomatologia, i soggetti con Malattia di Still possono manifestare una forma sistemica [associata a febbre alta, alti livelli di proteina C-reattiva, enzimi epatici, ferritina e interleuchina (IL)-1 e IL-18, elevata velocità di eritrosedimentazione (VES)] o una forma cronica articolare (associata ad artrite, ad alti livelli di TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17) (1,3,6,7).

Sia la AOSD sia la SJIA sono associate a gravi complicanze polmonari (ipertensione arteriosa polmonare, insufficienza respiratoria acuta, pneumopatia interstiziale ecc.), cardiache (miocarditi), coagulazione intravascolare disseminata, porpora trombotica trombocitopenica e sindrome da attivazione macrofagica (MAS) (8-12).

Un primo approccio empirico nel trattamento di AOSD e SJIA è stato caratterizzato dall'utilizzo di corticosteroidi e DMARDs (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*) quali metotrexato, ciclosporina, azatioprina, sulfasalazina, leflunomide e immunoglobulina endovenosa (1-3,6,7,13,14). Successivamente, grazie alla scoperta dei mediatori

Received: April 26, 2020

Accepted: July 14, 2020

Published online: September 29, 2020

### Corresponding author:

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services S.r.l.  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano - Italia  
rravasio@aboutpharma.com



dell'infiammazione alla base della Malattia di Still e allo sviluppo dei farmaci biologici (bDMARDs), tra i quali anakinra, canakinumab e tocilizumab, è stato possibile utilizzare un trattamento mirato (*target treatment*) contro le principali citochine infiammatorie coinvolte.

Anakinra è un antagonista umano del recettore dell'IL-1 prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Anakinra inibisce il legame di IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  con il recettore IL-1 di tipo I, neutralizzandone l'attività (1,7,15). Di fatto anakinra, legandosi ai recettori a cui normalmente si legherebbe l'IL-1, blocca i processi infiammatori contribuendo ad alleviare i sintomi della malattia. Secondo i risultati di una recente revisione della letteratura che ha analizzato studi clinici e studi osservazionali (*real-world*) in soggetti con diagnosi di AOSD o SJIA, anakinra ha dimostrato di determinare il raggiungimento della remissione/risposta clinica, fornendo evidenze di un miglioramento rapido e duraturo nel tempo delle manifestazioni sistemiche, e consentendo la riduzione o l'interruzione di corticosteroidi/DMARDs (16).

Canakinumab è un anticorpo monoclonale completamente umano anti-IL-1 $\beta$  umana delle IgG1 isotipo K. Canakinumab si lega con alta affinità in modo specifico all'IL-1 $\beta$  umana neutralizzandone l'attività biologica mediante il blocco delle sue interazioni con i recettori IL-1, prevenendo pertanto l'attivazione del gene induttore dell'IL-1 $\beta$  e la produzione dei mediatori infiammatori (17).

Tocilizumab si lega in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL-6R). Tocilizumab ha dimostrato di inibire i segnali mediati da sIL-6R e mIL-6R. IL-6 è una citochina proinfiammatoria pleiotropica prodotta da diverse tipologie cellulari, tra cui cellule T e B, monociti e fibroblasti. IL-6 è coinvolta in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione delle immunoglobuline, l'induzione della sintesi epatica delle proteine di fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi. IL-6 è coinvolta nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie (18).

## Obiettivo

Data la comprovata efficacia di multiple opzioni terapeutiche biologiche, in particolare anakinra, canakinumab e tocilizumab, è chiaramente emersa la necessità di valutarne anche l'impatto economico a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel trattamento dei pazienti con AOSD o SJIA con caratteristiche sistemiche attive e attività di malattia da moderata a elevata, oppure dei pazienti con attività di malattia persistente dopo trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o glucocorticoidi. È stata quindi condotta un'analisi di budget impact (*Budget Impact Analysis*, BIA) finalizzata a determinare l'impatto finanziario di un eventuale maggiore utilizzo di anakinra rispetto a canakinumab nel trattamento della AOSD e rispetto a canakinumab e tocilizumab nel trattamento della SJIA.

## Metodi

La BIA è stata condotta tramite la creazione *ad hoc* di uno specifico modello di budget impact (*Budget Impact Model*, BIM). Il BIM, sviluppato nella prospettiva del SSN, ha

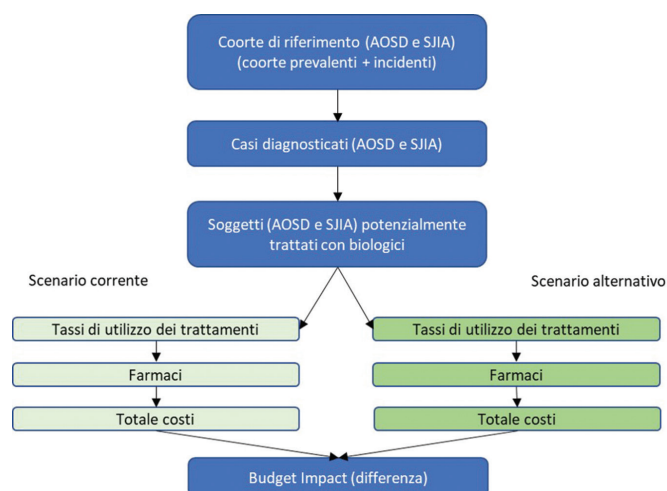


Fig. 1 - Struttura del modello di budget impact.

considerato il solo costo di trattamento farmacologico per i soggetti con AOSD o SJIA. Non sono stati considerati altri costi diretti sanitari (es. visite, esami di laboratorio ecc.) o costi indiretti (es. perdita di produttività), in quanto non ritenuti differenzianti per le terapie considerate. La BIA ha coperto un orizzonte temporale di 1 anno. La Figura 1 illustra schematicamente la struttura del BIM. L'analisi è stata condotta osservando quanto indicato dalle Linee Guida dell'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) per la conduzione di BIA (19,20).

## Assunzioni del modello

La stima del numero di pazienti con AOSD (3,10,21-24) e SJIA (22-27) oggetto della BIA è stata effettuata sulla base dei dati di letteratura, di mercato e di parere esperto.

La scelta di confrontare anakinra rispetto al solo canakinumab nella AOSD e rispetto a canakinumab e tocilizumab nella SJIA è basata sul setting dei pazienti oggetto di indagine (pazienti con caratteristiche sistemiche attive e attività di malattia da moderata a elevata, o pazienti con attività di malattia persistente dopo trattamento con FANS o glucocorticoidi) e sulle rispettive indicazioni terapeutiche dei tre farmaci considerati. Nello specifico, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di anakinra stabilisce che è indicato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti di età  $\geq 8$  mesi con un peso corporeo  $\geq 10$  kg per il trattamento della Malattia di Still (AOSD e SJIA), con caratteristiche sistemiche attive e attività di malattia da moderata a elevata, o nei pazienti con attività di malattia persistente dopo trattamento con FANS o glucocorticoidi (28). Canakinumab è indicato per il trattamento della Malattia di Still in fase attiva (AOSD e SJIA) in pazienti a partire dai 2 anni di età, che hanno risposto in modo non adeguato alla precedente terapia con FANS e corticosteroidi sistemici (17). Tocilizumab è invece indicato per il trattamento della SJIA attiva in pazienti di età  $\geq 2$  anni che non hanno risposto adeguatamente a precedente terapia con FANS e corticosteroidi sistemici (18).

Poiché in letteratura non esistono studi clinici di confronto diretto, in via conservativa, sulla base dei rispettivi

TABELLA I - Popolazione oggetto del *Budget Impact Model* (BIM)

Parametri	AOSD	Fonte	SJIA	Fonte	Malattia di Still
Prevalenti	941	(22-24,27)	296	(22-25,27)	1.237
Incidenti	141	(22-24,27)	42	(22-25,27)	183
Totale	1.082		338		1.420
% diagnosticati	50%	(3,10,21-23)	60%	(22,23,26)	52%
Diagnosticati	541	(3,10,21-23)	203	(22,23,26)	744
- % di cui trattati con biologici	30%	(3,10,21-23)	47%	(22,23,26)	35%
<b>- di cui trattati con biologici</b>	<b>162</b>	<b>(3,10,21-23)</b>	<b>95</b>	<b>(22,23,26)</b>	<b>257</b>

SJIA = *systemic juvenile idiopathic arthritis*; AOSD = *adult-onset Still's disease*.

studi registrativi che hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto a DMARDs e/o placebo nel trattamento della AOSD (29,30) e della SJIA (31-33), è stata assunta una sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza tra anakinra, canakinumab e tocilizumab. Anche i risultati di una recente revisione sistematica della letteratura effettuata su studi clinici nel trattamento della SJIA vanno in questa direzione (34). Nel confronto indiretto tra anakinra, canakinumab e tocilizumab gli autori affermano che non ci sono differenze in termini di efficacia e di sicurezza tra i tre trattamenti considerati. Gli stessi autori concludono che per ora il reumatologo pediatrico deve fare affidamento su dati di *real-life*, sulla sicurezza e sull'impatto economico dei trattamenti. Anakinra e canakinumab mostrano un favorevole profilo di sicurezza e tollerabilità (35). Anakinra è caratterizzato dalla più breve emivita (4-6 ore) (28,36), risultando così maneggevole nella pratica clinica. A differenza di anakinra, canakinumab e tocilizumab evidenziano un lieve incremento di infezioni non serie del tratto respiratorio superiore (18,37). Si ricorda infine che per tocilizumab è stata emanata la nota AIFA del 27 giugno 2019, riguardante il raro rischio di grave danno epatico (38). Differente è invece la modalità di somministrazione. Anakinra viene somministrato tramite iniezione sottocutanea giornaliera effettuata dal paziente stesso. Anche canakinumab viene somministrato dal paziente tramite iniezione sottocutanea, però a intervalli di 4 settimane. Tocilizumab è invece somministrato in ambito ospedaliero/ambulatoriale ogni 2 settimane per via parenterale. Il presupposto di sovrapposibilità delle caratteristiche di efficacia e tollerabilità dei tre farmaci hanno di fatto indirizzato e focalizzato in questa sede l'attenzione unicamente sui costi associati al trattamento farmacologico della AOSD e della SJIA.

Oltre al caso base, che è servito a dare una dimensione della spesa farmaceutica generata dall'utilizzo dei tre biologici nel trattamento dei pazienti con AOSD o SJIA, la BIA ha valutato altri eventuali scenari in cui si possa verificare un incremento delle quote di mercato di anakinra.

### Dati di input del modello

#### Popolazione

La coorte di riferimento del modello è costituita da pazienti *in label* con le indicazioni dei tre biologici per il trattamento

della AOSD e SJIA (17,18,28). I dati di input utilizzati per la stima della numerosità dei pazienti oggetto della presente BIA sono riportati in dettaglio nella Tabella I. I dati di prevalenza, di incidenza, delle percentuali di pazienti diagnosticati e trattati con biologici sono stati stimati basandosi sulla letteratura (3,10,21,24,25,27) e su una ricerca di mercato (22), successivamente validati dal parere di esperti (23). Complessivamente, su base annua, si stimano circa 1.400 soggetti (prevalenti più incidenti) con Malattia di Still, di cui il 76% con esordio in età adulta e il 26% in età giovanile (Tabella I). Da questa coorte è stato poi definito il numero di pazienti diagnosticati e trattati con farmaci biologici per un totale annuo di 162 soggetti con AOSD e 95 con SJIA (Tabella I) (22).

#### Farmaci

Le strategie terapeutiche prevedono la somministrazione di anakinra e canakinumab nel trattamento della AOSD e di anakinra, canakinumab e tocilizumab nel trattamento della SJIA. Poiché per entrambe le malattie la posologia dei tre biologici è peso-dipendente (anakinra: se il peso corporeo è <50 kg allora 1 mg/kg una volta al giorno, se invece il peso corporeo è ≥ 50 kg allora 100 mg una volta al giorno; canakinumab: 4 mg/kg ogni 28 giorni se il peso corporeo è ≥ 7,5 kg; tocilizumab: 8 mg/kg ogni 14 giorni se il peso corporeo è ≥ 30 kg, 12 mg/kg ogni 14 giorni se invece il peso corporeo è <30 kg), la Tabella II ne descrive i rispettivi schemi di somministrazione stimati rispetto al peso atteso dei pazienti e adottati in questa sede (17,18,28,39).

La Tabella III riporta il costo medio per ciclo e per anno, associato a ciascun farmaco, per il trattamento della SJIA e dell'AOSD. Tali costi sono stati calcolati sulla base dei dosaggi medi di somministrazione (peso-dipendente), di un ciclo di 28 giorni, di un numero medio annuo di 13 cicli (365 giorni/28 giorni) e del costo ex-factory al netto delle riduzioni obbligatorie di legge. Non disponendo della distribuzione per età dei pazienti con SJIA, il relativo costo medio per ciclo o per anno riflette la media semplice dei costi di trattamento per singola fascia di età.

#### Market share

Le quote di mercato considerate nel caso base sono riportate nella Tabella IV e rappresentano la percentuale di utilizzo

TABELLA II - Schemi di somministrazione

Età	Peso medio (kg)	Dosaggio per somministrazione (mg)		
		Anakinra*	Canakinumab**	Tocilizumab***
8 mesi	8,5	8,5	n.a.	n.a.
1 anno	10,0	10,0	n.a.	n.a.
2 anni	12,3	12,3	49,2	148
3 anni	14,1	14,1	56,2	169
4 anni	16,0	16,0	64,0	192
5 anni	18,0	18,0	72,0	216
6 anni	20,5	20,5	82,0	246
7 anni	23,0	23,0	92,0	276
8 anni	26,0	26,0	104,0	312
9 anni	28,8	28,8	115,0	345
10 anni	32,5	32,5	130,0	260
11 anni	36,5	36,5	146,0	292
12 anni	40,8	40,8	163,0	326
13 anni	45,5	45,5	182,0	364
14 anni	50,0	100,0	200,0	400
15 anni	54,0	100,0	216,0	432
16 anni	57,5	100,0	230,0	460
17 anni	60,0	100,0	240,0	480
18+ anni	≥61,5	100,0	246,0	492

n.a. = non applicabile.

\*Anakinra: se peso <50 kg allora 1 mg/kg una volta al giorno, se peso ≥50 kg allora 100 mg una volta al giorno.

\*\*Canakinumab: se peso ≥7,5 kg allora 4 mg/kg ogni 28 giorni.

\*\*\*Tocilizumab: se peso ≥30 kg allora 8 mg/kg ogni 14 giorni, se peso <30 kg allora 12 mg/kg ogni 14 giorni.

TABELLA III - Costo medio per paziente trattato

	Costo medio trattamento		
	Anakinra	Canakinumab	Tocilizumab
Costo medio ciclo SJIA (≤16 anni)	€ 797	€ 13.237	€ 1.044
Costo medio annuo SJIA (≤16 anni)	€ 10.393	€ 172.549	€ 13.605
Costo medio ciclo AOSD (>17 anni)	€ 797	€ 19.855	n.a.
Costo medio annuo AOSD (>17 anni)	€ 10.393	€ 258.824	n.a.

n.a. = non applicabile.

SJIA = systemic juvenile idiopathic arthritis; AOSD = adult-onset Still's disease. Ciclo = 28 giorni di trattamento.

di anakinra, canakinumab e tocilizumab nel trattamento dei pazienti con AOSD o con SJIA. Tali percentuali sono state stimate sulla base di parere esperto e riscontrate con gli attuali dati di mercato. Oltre al caso base, la BIA ha valutato anche

TABELLA IV - Quote di mercato

	Quote di mercato		
	Anakinra	Canakinumab	Tocilizumab
<b>SJIA</b>			
Scenario base	30%	50%	20%
Primo scenario alternativo	40%	43%	17%
Secondo scenario alternativo	50%	37%	13%
<b>AOSD</b>			
Scenario base	30%	70%	n.a.
Primo scenario alternativo	40%	60%	n.a.
Secondo scenario alternativo	50%	50%	n.a.

n.a. = non applicabile.

SJIA = systemic juvenile idiopathic arthritis; AOSD = adult-onset Still's disease.

altri scenari nei quali è stato ipotizzato, su indicazione di parere esperto, un eventuale aumento delle quote di mercato di anakinra (Tabella IV).

#### Dati di output del modello

##### Budget Impact

La BIA, sulla base della popolazione trattabile e del costo medio annuo stimato per il paziente in terapia con biologico, fornisce lungo un orizzonte temporale di un anno la differenza di spesa generata dal mercato corrente (caso base) rispetto a due eventuali scenari nei quali è stato ipotizzato un aumento delle quote di mercato di anakinra nel trattamento della AOSD o della SJIA. L'adozione per condurre l'analisi di budget impact di un orizzonte temporale di un anno è stata effettuata con l'obiettivo di definire l'attuale impatto della spesa farmaceutica per la terapia biologica nel trattamento della Malattia di Still. La successiva scelta di presentare differenti scenari, rispetto a quello base, riguardanti l'incremento di utilizzo di anakinra rispettando il vincolo dei 12 mesi di osservazione, è stata attuata con l'intento di riprodurre un effetto simile a quello che si sarebbe ottenuto facendo variare (di anno in anno) le quote di mercato di anakinra lungo un orizzonte temporale maggiore (es. tre, quattro o cinque anni).

##### Analisi di sensibilità

Poiché oltre alle riduzioni obbligatorie di legge (-5% e -5%) gli accordi negoziali dei tre biologici prevedono la presenza di ulteriori sconti confidenziali non quantificabili (in quanto non indicati in Gazzetta Ufficiale), è stata condotta un'analisi deterministica (a una via) per stimare la sensibilità del modello alla variazione dei costi farmacologici considerati nel caso base. Nello specifico, la BIA è stata riproposta considerando, in via conservativa, per anakinra lo stesso prezzo del caso base, mentre per canakinumab e tocilizumab è stato applicato un ulteriore sconto del 10% o del 20% al prezzo del caso base.

Non disponendo della distribuzione per classe di età dei pazienti con SJIA, si è cercato infine di indagarne la variabilità sulla spesa complessiva. Con questo obiettivo è stata condotta un'ulteriore analisi di sensibilità in virtù della quale sono stati ipotizzati dei casi limite in cui tutti i pazienti trattati abbiano 2, 8 o 17 anni di età.

Infine, poiché calcolata sulla base della letteratura e di una ricerca di mercato validata dal parere di esperti, la popolazione con SJIA o AOSD eleggibile al trattamento farmacologico è stata fatta variare del  $\pm 10\%$  rispetto al caso base. Nello specifico, sono stati fatti variare del  $\pm 10\%$  il numero dei pazienti incidenti e prevalenti, la percentuale dei pazienti diagnosticati e di quelli trattati con biologici.

## Risultati

### Budget impact SJIA

La spesa corrente annuale a carico del SSN, calcolata sul numero stimato dal BIM di pazienti in trattamento con i tre biologici (canakinumab: n = 48; tocilizumab: n = 19; anakinra: n = 29), è risultata pari a €8.750.786, di cui €8.196.097 generata da canakinumab, €258.489 da tocilizumab e €296.199 da anakinra (Tabella V). A fronte di tali numeriche e spesa, il costo medio annuo per paziente trattato è pari a €92.114 (Tabella V e Figura 2).

In corrispondenza di un aumento delle quote di mercato di anakinra che, rispetto allo scenario corrente (30%;

TABELLA V - Analisi di budget impact

	Scenario corrente		Primo scenario alternativo		Secondo scenario alternativo	
<b>SJIA</b>						
Canakinumab	48	€ 8.196.097	41	€ 7.048.643	35	€ 6.065.112
Tocilizumab	19	€ 258.489	16	€ 219.716	12	€ 168.018
Anakinra	29	€ 296.199	38	€ 394.933	48	€ 493.666
Totale	<b>95</b>	<b>€ 8.750.786</b>	<b>95</b>	<b>€ 7.663.292</b>	<b>95</b>	<b>€ 6.726.795</b>
<b>Differenza scenari</b>				<b>-€ 1.087.494</b>		<b>-€ 2.023.990</b>
<b>Costo medio paziente trattato</b>		<b>€ 92.114</b>		<b>€ 80.666</b>		<b>€ 70.808</b>
<b>AOSD</b>						
Canakinumab	113	€ 29.350.654	97	€ 25.157.703	81	€ 20.964.753
Anakinra	49	€ 505.098	65	€ 673.464	81	€ 841.830
Totale	<b>162</b>	<b>€ 29.855.752</b>	<b>162</b>	<b>€ 25.831.167</b>	<b>162</b>	<b>€ 21.806.583</b>
<b>Differenza scenari</b>				<b>-€ 4.024.585</b>		<b>-€ 8.049.169</b>
<b>Costo medio paziente trattato</b>		<b>€ 184.295</b>		<b>€ 159.452</b>		<b>€ 134.609</b>

SJIA = systemic juvenile idiopathic arthritis; AOSD = adult-onset Still's disease.

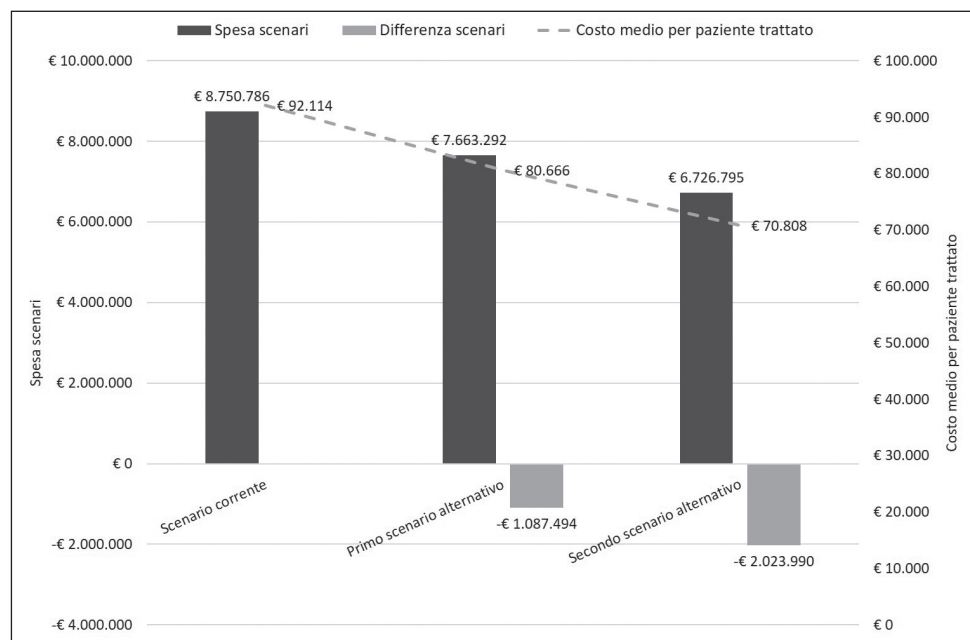


Fig. 2 - Risultati dell'analisi di budget impact per SJIA.



n = 29), porterebbe a trattare il 40% (n = 38) o il 50% (n = 48) dei pazienti con SJIA, si avrebbe una riduzione della spesa a carico del SSN di €1.087.494 (-12,4%) o di €2.023.990 (-23,1%) (Tabella V e Figura 2). Corrispondentemente, il costo medio annuo per paziente trattato scenderebbe a €80.666 o a €70.808 (Tabella V e Figura 2).

### Budget impact AOSD

La spesa corrente annuale a carico del SSN, calcolata sul numero stimato dal BIM di pazienti in trattamento con i due biologici (canakinumab: n = 113; anakinra: n = 49), è risultata pari a €29.855.752, di cui €29.350.654 generata da canakinumab e €505.098 da anakinra (Tabella V). A fronte di tali numeriche e spesa, il costo medio annuo

per paziente trattato è pari a €184.295 (Tabella V e Figura 3).

In corrispondenza di un aumento delle quote di mercato di anakinra che, rispetto allo scenario corrente (30%; n = 49), porterebbe a trattare il 40% (n = 65) o il 50% (n = 81) dei pazienti con AOSD, si avrebbe una riduzione della spesa a carico del SSN di €4.024.585 (-13,5%) o di €8.049.169 (-27%) (Tabella V e Figura 3). Corrispondentemente, il costo medio annuo per paziente trattato scenderebbe a €159.452 o a €134.609 (Tabella V e Figura 3).

### Analisi di sensibilità

Le Tabelle VI e VII riportano i risultati dell'analisi di sensibilità nell'ipotesi di riduzione dei prezzi (-10% o -20%) di

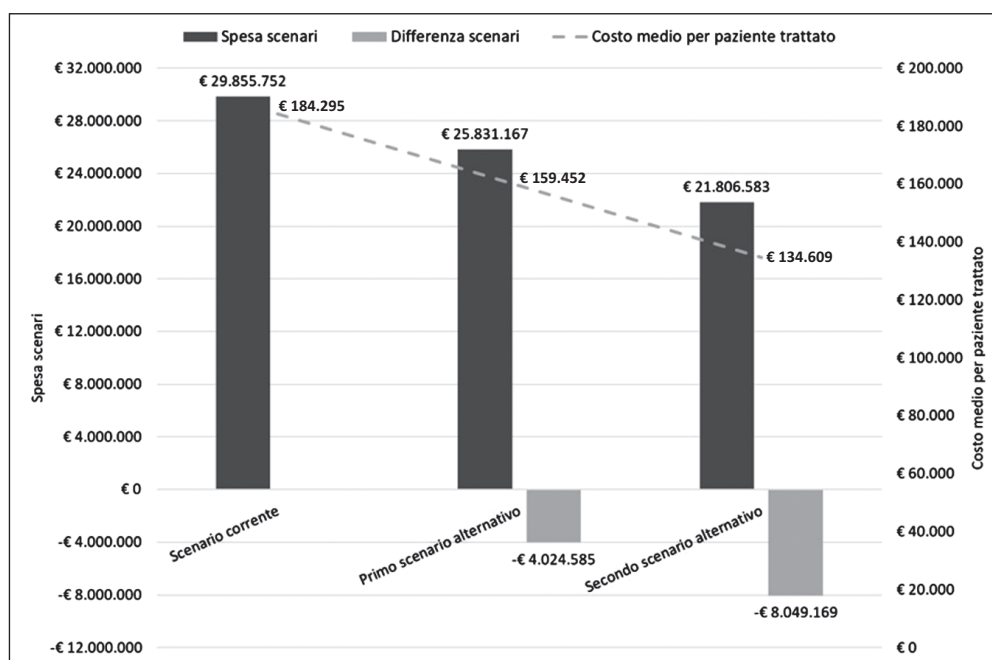


Fig. 3 - Risultati dell'analisi di budget impact per AOSD.

TABELLA VI - Analisi di sensibilità: riduzione prezzi farmacologici -10%

	Scenario corrente	Primo scenario alternativo	Secondo scenario alternativo
<b>SJIA</b>			
Canakinumab	48	41	35
Tocilizumab	19	16	12
Anakinra	29	38	48
Totale	<b>95</b>	<b>95</b>	<b>95</b>
	<b>€ 7.905.327</b>	<b>€ 6.936.456</b>	<b>€ 6.103.483</b>
<b>Differenza scenari</b>		<b>-€ 968.871</b>	<b>-€ 1.801.844</b>
<b>Costo medio paziente trattato</b>	<b>€ 83.214</b>	<b>€ 73.015</b>	<b>€ 64.247</b>
<b>AOSD</b>			
Canakinumab	113	97	81
Anakinra	49	65	81
Totale	<b>162</b>	<b>162</b>	<b>162</b>
	<b>€ 26.920.686</b>	<b>€ 23.315.397</b>	<b>€ 19.710.108</b>
<b>Differenza scenari</b>		<b>-€ 3.605.289</b>	<b>-€ 7.210.579</b>
<b>Costo medio paziente trattato</b>	<b>€ 166.177</b>	<b>€ 143.922</b>	<b>€ 121.667</b>

SJIA = systemic juvenile idiopathic arthritis; AOSD = adult-onset Still's disease.

**TABELLA VII** - Analisi di sensibilità: riduzione prezzi farmacologici –20%

	Scenario corrente		Primo scenario alternativo		Secondo scenario alternativo	
<b>SJIA</b>						
Canakinumab	48	€ 6.556.877	41	€ 5.638.915	35	€ 4.852.089
Tocilizumab	19	€ 206.792	16	€ 175.773	12	€ 134.414
Anakinra	29	€ 296.199	38	€ 394.933	48	€ 493.666
Totale	<b>95</b>	<b>€ 7.059.868</b>	<b>95</b>	<b>€ 6.209.620</b>	<b>95</b>	<b>€ 5.480.170</b>
<b>Differenza scenari</b>				<b>–€ 850.248</b>		<b>–€ 1.579.699</b>
<b>Costo medio paziente trattato</b>		<b>€ 74.314</b>		<b>€ 65.364</b>		<b>€ 57.686</b>
<b>AOSD</b>						
Canakinumab	113	€ 23.480.523	97	€ 20.126.163	81	€ 16.771.802
Anakinra	49	€ 505.098	65	€ 673.464	81	€ 841.830
Totale	<b>162</b>	<b>€ 23.985.621</b>	<b>162</b>	<b>€ 20.799.627</b>	<b>162</b>	<b>€ 17.613.632</b>
<b>Differenza scenari</b>				<b>–€ 3.185.994</b>		<b>–€ 6.371.989</b>
<b>Costo medio paziente trattato</b>		<b>€ 148.059</b>		<b>€ 128.393</b>		<b>€ 108.726</b>

SJIA = *systemic juvenile idiopathic arthritis*; AOSD = *adult-onset Still's disease*.

**TABELLA VIII** - Analisi di sensibilità: variabilità dello schema di somministrazione nel trattamento della SJIA

	Scenario corrente	Primo scenario alternativo	Secondo scenario alternativo
<b>SJIA</b>			
Anni 2	€ 6.570.398	€ 5.789.472	€ 5.125.131
- differenza scenario		–€ 780.926	–€ 1.445.267
Anni 8	€ 6.729.305	€ 5.924.543	€ 5.228.421
- differenza scenario		–€ 804.762	–€ 1.500.884
Anni 17	€ 12.971.722	€ 11.292.069	€ 9.839.229
- differenza scenario		–€ 1.679.654	–€ 3.132.494

SJIA = *systemic juvenile idiopathic arthritis*.

canakinumab e tocilizumab. In entrambi le ipotesi, anche a fronte di tali riduzioni, l'incremento di utilizzo di anakinra continuerebbe a determinare una significativa riduzione della spesa farmaceutica (SJIA e AOSD) a carico del SSN, confermando di fatto i risultati del caso base.

La Tabella VIII mostra come la distribuzione dei pazienti per classe di età non modifichi i risultati della BIA, confermando di fatto il risparmio associato all'incremento di utilizzo di anakinra. La Tabella IX invece mostra la variazione della spesa a carico del SSN in funzione della riduzione o dell'aumento della popolazione con SJIA o con AOSD in trattamento con farmaci biologici. Nel trattamento della SJIA, a fronte di una riduzione del 10% dei dati epidemiologici si registrerebbe una variazione della spesa a carico del SSN di –€2.394.952, mentre in caso di un aumento del 10% delle stime epidemiologiche la spesa a carico del SSN aumenterebbe di €2.947.633. Nel trattamento della AOSD, con una riduzione del 10% dei dati epidemiologici si registrerebbe una riduzione

**TABELLA IX** - Analisi di sensibilità: variabilità epidemiologica

	Scenario corrente	–10%	+10%
<b>SJIA</b>			
	€ 8.750.786	€ 6.355.834	€ 11.698.419
- differenza scenario		–€ 2.394.952	€ 2.947.633
<b>AOSD</b>			
	€ 29.855.752	€ 21.746.782	€ 39.807.669
- differenza scenario		–€ 8.108.970	€ 9.951.917

SJIA = *systemic juvenile idiopathic arthritis*; AOSD = *adult-onset Still's disease*.

della spesa a carico del SSN di –€8.108.970, viceversa in caso di un aumento del 10% delle stime epidemiologiche la spesa a carico del SSN aumenterebbe di €9.951.917.

## Discussione

È stata condotta una BIA finalizzata a stimare l'impatto economico per il SSN conseguente all'utilizzo di anakinra nel trattamento della Malattia di Still a esordio nell'adulto (AOSD) e dell'artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico (SJIA). Le ipotesi di uptake (penetrazione di anakinra) e il minore costo medio annuo per paziente trattato associato ad anakinra hanno determinato, in caso sia di SJIA sia di AOSD, una sensibile riduzione della spesa farmaceutica a carico del SSN. Nell'ipotesi di maggiore penetrazione di anakinra, si registrerebbe una riduzione del 23,1% e del 27,0% della spesa, pari a circa 2 e 8 milioni di euro, rispettivamente per SJIA e AOSD. Rispetto allo scenario corrente, nell'ipotesi di una totale sostituzione di anakinra rispetto a canakinumab e tocilizumab la spesa a carico del SSN per il trattamento della SJIA si ridurrebbe del 90% circa, passando da 8,7 milioni di euro a circa 1 milione di euro. Anche nel caso della AOSD la riduzione della spesa farmaceutica sarebbe estremamente significativa (–94%), passando da 29,3 milioni di euro a 1,6 milioni di euro.

Poiché finalizzato a stimare l'impatto economico della sola spesa farmaceutica, il modello di simulazione qui utilizzato è caratterizzato da una struttura di analisi incentrata sulle quote di mercato e sui costi dei biologici. Il grado di incertezza associato a queste due variabili è stato indagato dall'analisi di sensibilità e da scenari alternativi che hanno confermato la validità dei risultati del caso base.

Purtroppo, in assenza di altre simili esperienze condotte in ambito nazionale o internazionale, non è stato possibile confrontare i presenti risultati con analoghi studi.

Come accade in presenza di un modello di simulazione, è opportuno leggere i risultati alla luce di alcune osservazioni. Tra queste, probabilmente, la più significativa è rappresentata dall'assenza di un confronto dell'efficacia tra le strategie farmacologiche considerate. Purtroppo, non essendo disponibili in letteratura studi clinici di confronto diretto che abbiano indagato l'efficacia di anakinra, canakinumab e tocilizumab nel trattamento della SJIA o della AOSD, basandosi sui risultati dei rispettivi studi clinici condotti rispetto a DMARDs e a placebo (29-33) e della revisione di Otten et al. (34), è stata considerata per tutti, in via conservativa, un'efficacia e una sicurezza sovrapponibile. Tale scelta è sicuramente cautelativa, nell'attesa che in futuro possano essere condotte analisi in grado di fornire un razionale clinico per decidere la migliore scelta terapeutica. Nel modello è stato inoltre ipotizzato di considerare i soli costi farmacologici, escludendo eventuali altri costi sanitari associati alla gestione della SJIA o della AOSD. Ciò è stato fatto nell'ipotesi che, a fronte di un'efficacia e sicurezza sovrapponibile, non vi siano sensibili differenze nei consumi sanitari (es. visite, esami) associati ai trattamenti farmacologici confrontati nella gestione della SJIA o della AOSD.

Nell'analisi del caso base sono stati considerati i prezzi ex-factory dei farmaci confrontati, senza tener conto di ulteriori sconti concessi al SSN. Quindi, poiché il prezzo ex-factory potrebbe di fatto non riflettere il reale prezzo di cessione al SSN (es. sconti confidenziali) che le aziende farmaceutiche negoziano con l'Agenzia Regolatoria, l'analisi di sensibilità ha riproposto la stima dello scenario base alla luce però di una sensibile riduzione del prezzo di canakinumab e tocilizumab (-10% e -20%), lasciando invece invariato il prezzo di anakinra. Anche a fronte di tali ipotesi, l'aumento dei pazienti trattati con anakinra continuerebbe a determinare una significativa riduzione della spesa farmaceutica per il trattamento della SJIA e della AOSD.

Il modello di simulazione fornisce lungo un orizzonte temporale di un anno la differenza di spesa generata dal mercato corrente rispetto a due differenti scenari nei quali viene ipotizzato un aumento delle quote di mercato di anakinra. Tutto ciò viene fatto assumendo che la popolazione oggetto di analisi sia statica durante l'anno di osservazione e non dinamica, ovvero non è stata considerata un'eventuale riduzione della numerosità della popolazione a causa della mortalità. Si ricorda inoltre che il numero di soggetti con SJIA o con AOSD potenzialmente trattabili con biologici si basa su una combinazione di dati di letteratura, di mercato ed expert opinion. Proprio per questo motivo è stata condotta un'analisi di sensibilità finalizzata a valutare l'impatto della variazione della popolazione trattata sulla spesa a carico del SSN.

Il costo medio annuo di trattamento associato alle tre alternative biologiche considerate è stato calcolato nell'ipotesi di una totale compliance (100%) del paziente alla terapia somministrata. Ciò probabilmente non riproduce fedelmente quanto potrebbe accadere nella pratica clinica, in virtù di possibili aggiustamenti terapeutici.

## Conclusioni

La presente analisi rappresenta un primo tentativo di presentare uno scenario economico derivante dall'utilizzo di anakinra, canakinumab e tocilizumab nella gestione della Malattia di Still, evidenziando i potenziali risultati che si potrebbero ottenere in termini di risparmio della spesa farmaceutica in caso di un aumento di utilizzo di anakinra. Eventuali risparmi potrebbero generare un vantaggio per il sistema salute offrendo, a parità di efficacia, una soluzione economicamente vantaggiosa in grado di favorire il successivo re-investimento delle risorse a favore di un miglioramento dell'accesso dei pazienti ad altre cure primarie.

## Acknowledgment

This is the final version of record of this article as stated in DOI 10.33393/grhta.2020.2187

## Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from SOBI.

Conflict of interest: The Authors declare that they have no conflicts of interest in this research.

## Bibliografia

1. Sfriso P, Bindoli S, Galozzi P. Adult-onset Still's disease: molecular pathophysiology and therapeutic advances. *Drugs*. 2018;78(12):1187-95.
2. Zhou S, Qiao J, Bai J et al. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14: 167-71.
3. Sfriso P, Priori R, Valesini G et al. Adult onset Still's disease: an Italian multicenter retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1683-9.
4. Arthur VL, Shuldiner E, Remmers EF et al. IL1RN variation influences both disease susceptibility and response to recombinant human interleukin-1 receptor antagonist therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(8):1319-30.
5. Nirmala N, Brachet A, Feist E et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:50.
6. Castañeda S, Blanco R, González-Gay MA. Adult-onset Still's disease: advances in the treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):222-38.
7. Pascual V, Allantaz F, Arce E et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201(9):1479-86.

8. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(5):745-52.
9. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B et al. Diagnostic and management of life-threatening adult-onset Still disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care*. 2018;22(1):88.
10. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016;14(1):194.
11. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015;66:145-59.
12. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15(1):5.
13. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499-512.
14. Mimura T, Kondo Y, Ohta A et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep;28(5):736-57.
15. Ter Haar NM, Tak T, Mokry M et al. Reversal of sepsis-like features of neutrophils by interleukin-1 blockade in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(6):943-56.
16. Lyseng-Williamson KA. Anakinra in Still's disease: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34(12):543-53.
17. Canakinumab RCP. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160801135455/anx\\_135455\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160801135455/anx_135455_it.pdf) Accesso Marzo 2020.
18. Tocilizumab RCP. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_it.pdf) Accesso Marzo 2020.
19. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-47.
20. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F et al. Budget impact analysis principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14.
21. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J et al. Adult-onset Still's disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:708-22.
22. Data on file SOBI. Kineret Mapping Research.
23. Data on file SOBI. Expert Opinion from national Advisory Board.
24. ISTAT Popolazione 2016. [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_POPRES1](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1) Accesso Agosto 2016.
25. Modesto C, Rodriguez B, Bou R et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):472-9.
26. Vitale A, Insalaco I, Sfriso P et al. A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: a nationwide multi-center retrospective observational study. *Front Pharmacol*. 2016 Oct 24;7:380.
27. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F et al. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res*. 2015;61:53-62.
28. Anakinra RCP. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_it.pdf). Accesso Dicembre 2019.
29. Nordström D1, Knight A, Luukkainen R et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012 Oct;39(10):2008-11.
30. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 $\beta$  long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Oct;42(2):201-5.
31. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:747-54.
32. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396-406.
33. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2385-95.
34. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1806-12.
35. Sota J, Vitale A, Insalaco I et al. Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug;37(8):2233-40.
36. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2019 Dec;19(12):734-46.
37. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G et al. Unveiling the efficacy, safety, and tolerability of anti-interleukin-1 treatment in monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 17;20(8):1898.
38. Nota AIFA RoActemra, 27 giugno 2019. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-roactemra%C2%AE-tocilizumab-27062019>
39. Center for Disease Control and Prevention (CDC). [https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm) Accesso Dicembre 2019.

# Erratum in: Budget Impact Analysis of anakinra in the treatment of patients with Still's Disease

Roberto Ravasio<sup>1</sup>, Roberto Giacomelli<sup>2</sup>, Stefano Bianchi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Publishing & Services S.r.l., Milan - Italy

<sup>2</sup>Department of Biotechnological and Applied Clinical Science, Rheumatology Unit, School of Medicine, University of L'Aquila, L'Aquila - Italy

<sup>3</sup>Unità Operativa Servizio farmaceutico ospedaliero e territoriale Azienda USl Ferrara - Italy

In the article, "Budget Impact Analysis of anakinra in the treatment of patients with Still's Disease",<sup>[1]</sup> which appeared in Volume 7, Issue 1 of Global & Regional Health Technology Assessment, the number of patients undergoing treatment with tocilizumab and anakinra displayed in Table V (column Current Scenario) was inadvertently inverted. Affected data have been corrected in the article now appearing online. The authors apologize for any inconvenience caused to the readers by these changes, which do not affect the final results of the study.

The final version of this article is available online and includes a reference to this correction.

---

## Reference

1. Ravasio R, Giacomelli R, Bianchi S, Budget Impact Analysis of anakinra in the treatment of patients with Still's Disease Glob Reg Health Technol Assess 2020; 7(1): 72-80. <https://doi.org/10.33393/grhta.2020.2140>

---

**Received:** September 20, 2020

**Accepted:** September 20, 2020

**Published online:** September 30, 2020

**Corresponding author:**

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services S.r.l.  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano - Italia  
rravasio@aboutpharma.com

# Costo-utilità di dalbavancina *versus* standard of care (SoC) in pazienti con ABSSSI non severa in Italia

Andrea Marcellusi<sup>1,2</sup>, Chiara Bini<sup>1</sup>, Maria A Rotundo<sup>1</sup>, Rosario Cultrera<sup>3</sup>, Francesco S Mennini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Economics, Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italia

<sup>2</sup>Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London - UK

<sup>3</sup>Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina sperimentale, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara - Italia

## Cost-utility of dalbavancin in patients with non-severe ABSSSI in Italy

**Introduction:** Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSIs) include all complicated skin and soft tissue infections. The aim of this study was to conduct a cost-utility analysis to compare dalbavancin with standard antibiotic therapies for the management of non-severe ABSSSIs from the National Health Service (NHS) perspective.

**Methods:** A probabilistic decision tree model was developed considering a 30-days follow-up to simulate the therapeutic pathway of a patient treated with dalbavancin or Standard of Care (SoC). The model considered three mutually exclusive health states: a) discharge of patients from the emergency department, b) discharge of patients after one night from admission, c) discharge after 24 or 36 hours from admission. A one-way deterministic sensitivity analysis and a probabilistic sensitivity analysis were conducted.

**Results:** The analysis showed that the use of dalbavancin in patients with non-severe ABSSSI compared to SoC could generate a reduction in costs (– € 291.6 per patient treated) and an increase in QALYs (+0.0018 per patient treated). In 99.7% of the simulations carried out, dalbavancin was dominant compared to the SoC. Considering a threshold for the willingness to pay of € 30,000 for QALY gained, the minimum level of efficacy of dalbavancin so that the treatment can be considered cost-effective compared to the SoC was equal to 69.4%.

**Conclusions:** The analysis showed that dalbavancin may represent a cost-effective option compared to SoC for the treatment of patients with non-severe ABSSSI.

**Keywords:** Cost-effectiveness analysis, Cost-utility analysis, Dalbavancin, Staphylococcal skin diseases

## Introduzione

Le *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections* (ABSSSI) comprendono tutte le infezioni della cute e dei tessuti molli complicate. Questo termine è stato introdotto nel 2013 dalla *Food and Drug Administration* (FDA), che ha redatto nuove linee guida sulla classificazione di quelle che fino a quel momento erano note come Infezioni Batteriche della Cute e dei Tessuti Molli (SSTI, *Skin and Soft Tissue Infections*) (1). All'interno della nuova categoria delle ABSSSI sono state inserite tutte quelle infezioni che con la precedente classificazione venivano indicate come *uncomplicated Skin*

*and Skin Structure Infections* (uSSSI) e *complicated Skin and Skin Structure Infections* (cSSSI).

Le infezioni non complicate identificavano patologie cutanee di minore gravità come ascessi minori, impetigine, foruncoli e celluliti, mentre tra quelle complicate venivano inserite le infezioni più serie come ulcere, ustioni e ascessi maggiori, che in generale necessitavano di un ricovero e di un intervento chirurgico.

La nuova classificazione introdotta dalla FDA comprende tutte le infezioni con una superficie minima di 75 cm<sup>2</sup>. Questa dimensione è stata determinata per distinguere gli *ascessi cutanei minori* (con una superficie inferiore a 75 cm<sup>2</sup>) dagli *ascessi cutanei maggiori* (con una superficie superiore a 75 cm<sup>2</sup>).

Dunque, secondo la nuova terminologia introdotta dalla FDA (1), le ABSSSI possono essere suddivise in:

- **cellulite/erisipela:** infezione cutanea diffusa con aree di arrossamento, edema o indurimento;
- **ferita infetta:** infezione caratterizzata da una secrezione purulenta generata da una ferita che presenta arrossamento, edema o indurimento;
- **ascesso cutaneo maggiore:** infezione caratterizzata da una raccolta di pus all'interno del derma o più in profondità, accompagnata da rossore, edema o indurimento.

Received: April 20, 2020

Accepted: October 5, 2020

Published online: November 6, 2020

### Corresponding author:

Andrea Marcellusi  
Economic Evaluation and HTA (EEHTA) - Faculty of Economics  
Università "Tor Vergata"  
Via Columbia 2  
00133 Roma - Italia  
andrea.marcellusi@uniroma2.it

Generalmente la causa delle ABSSSI può essere individuata in alcuni patogeni che sono i principali responsabili di queste patologie; in particolare si fa riferimento a patogeni Gram-positivi, come lo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e lo *Streptococcus pyogenes*, e meno frequentemente a patogeni Gram-negativi e a batteri anaerobi (spesso in un contesto polimicrobico).

Nella maggioranza dei casi il responsabile principale è lo *S. aureus* (coinvolto in circa il 40% dei casi e primo agente patogeno di infezioni cutanee e dei tessuti molli in Nord America, America Latina ed Europa) contro il quale nel corso della storia si sono susseguite varie tipologie di antibiotico quali ad esempio la penicillina e, successivamente, la meticillina.

Secondo le recenti linee guida per la diagnosi e la gestione delle infezioni della cute e dei tessuti molli della *Infectious Diseases Society of America* (2), le ABSSSI sono classificate sulla base della gravità clinica in infezioni lievi, moderate o severe. Le ABSSSI severe sono quelle che non rispondono al trattamento antibiotico empirico e/o al drenaggio chirurgico e sono generalmente associate a segni di infezione sistemica (febbre >38°C, livello dei globuli bianchi elevato). Anche le ABSSSI nei pazienti immunocompromessi sono considerate severe. Le infezioni della cute lievi vengono generalmente risolte con incisione e drenaggio, mentre le ABSSSI moderate potrebbero trarre beneficio dall'incisione e dal drenaggio ma comunemente richiedono un breve ciclo di terapia antibiotica, con conseguente ricovero di breve durata. Nei pazienti con infezioni severe, la rivalutazione clinica viene di solito eseguita 72 ore dopo il ricovero (dimissione il giorno 4 o osservazione prolungata fino al giorno 8), mentre la durata del trattamento è pari a 7-14 giorni (dimissione il giorno 8 o osservazione prolungata, corrispondente a una ospedalizzazione >8 giorni). I pazienti con infezione moderata (non-severa) sono generalmente ricoverati per ≤ 2-3 giorni (3-5).

Nonostante la molteplicità dei trattamenti esistenti per la cura delle ABSSSI, la crescente presenza di batteri *S. aureus* meticillino-resistenti (MRSA) e la loro notevole resistenza alle attuali terapie hanno reso necessario un incremento delle ospedalizzazioni e, dunque, un aumento dei costi.

Ad oggi, le terapie consigliate prevedono, in presenza di ABSSSI non purulenta, l'utilizzo di antibiotici beta-lattamici e clindamicina nei casi di moderata entità e l'utilizzo di vancomicina associata a piperacillina nei casi più gravi; invece per le ABSSSI purulente (che comprendono quelle causate da MRSA) è raccomandato l'utilizzo di doxiciclina o trimetoprim/sulfametossazolo per i casi di moderata entità e l'utilizzo di vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina o ceftarolina per i casi gravi (4-9).

La dalbavancina è una nuova terapia antibiotica basata su un lipoglicopeptide a lunga durata, approvato dalla FDA nel maggio 2014 e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel febbraio 2015 [VER001-9 (10), DISCOVER 1 (NCT01339091) e DISCOVER 2 (NCT01431339) (11)].

Ciò che rende questo farmaco innovativo è il suo effetto battericida e la sua bassa propensione a selezionare resistenze, che gli permettono di contrastare molti patogeni Gram-positivi, compresi MRSA, lo *S. aureus* meticillino-sensibile (MSSA) e gli streptococchi.

In particolare, il crescente interesse nei confronti di questa nuova terapia è dovuto ad alcune caratteristiche che la

contraddistinguono rispetto agli altri farmaci presenti sul mercato; la dalbavancina infatti è 4/8 volte più potente rispetto alla vancomicina (*Standard of Care*, SoC) (12) e presenta un'emivita che può durare fino a 14 giorni (13), che consente di poter pianificare nel miglior modo possibile l'ospedalizzazione dei pazienti con ABSSSI. Inoltre, il regime di somministrazione, che inizialmente prevedeva due infusioni (una al giorno 1 e una al giorno 8), è stato sostituito da un'unica soluzione al giorno 1 (14), che garantendo la stessa efficacia permette al paziente di essere dimesso anticipatamente e di completare il trattamento fuori dalla struttura ospedaliera.

Lo scopo di questo studio è stato quello di condurre un'analisi di costo-utilità per confrontare l'utilizzo della dalbavancina per la gestione dei pazienti con ABSSSI non severa rispetto alla terapia antibiotica standard nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

## Metodi

Il modello è stato sviluppato considerando come misura di outcome gli anni di vita aggiustati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years*, QALYs). Il risultato del confronto della dalbavancina con la terapia antibiotica standard in termini di costi ed efficacia è espresso mediante il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER). La prospettiva utilizzata è stata quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), dunque sono stati considerati solamente i costi sanitari diretti. L'analisi di costo-utilità è stata condotta mediante lo sviluppo di un albero decisionale probabilistico con un follow-up di 30 giorni, in grado di simulare il percorso terapeutico di un paziente trattato rispettivamente con dalbavancina o con SoC (15,16). L'albero decisionale è stato sviluppato a partire da uno studio recentemente pubblicato condotto in tre Paesi europei, tra cui l'Italia, al fine di stimare l'impatto economico associato alla gestione ospedaliera con dalbavancina, rispetto alla terapia antibiotica standard, dei pazienti con ABSSSI non severa (17). Il modello ha considerato tre stati di salute mutualmente esclusivi, basati sul numero di notti trascorse in ospedale per il monitoraggio e il trattamento della malattia.

Le probabilità e le utilità associate a ciascun ramo dell'albero decisionale sono state in parte reperite in letteratura e in parte, laddove non presenti, stabilite da clinici esperti. Nell'analisi sono stati considerati i costi dei farmaci e quelli dell'ospedalizzazione per il primo ricovero e per i successivi ricoveri, questi ultimi effettuati conseguentemente a un peggioramento della condizione clinica del paziente.

## Albero decisionale

L'albero decisionale, sviluppato nello studio europeo al fine di simulare il percorso terapeutico dei pazienti con ABSSSI non severa trattati con dalbavancina o con SoC (Figura 1), risultava costituito da tre nodi probabilistici. Al primo nodo probabilistico è stato assegnato un intervallo temporale pari a 5 giorni, al secondo nodo probabilistico un intervallo pari a 1 giorno, mentre al terzo nodo è stato attribuito un intervallo temporale pari a 24 giorni.

Successivamente alla somministrazione in Pronto soccorso di un trattamento antibiotico empirico per le infezioni da Gram-positivi con dalbavancina o con una terapia antibiotica

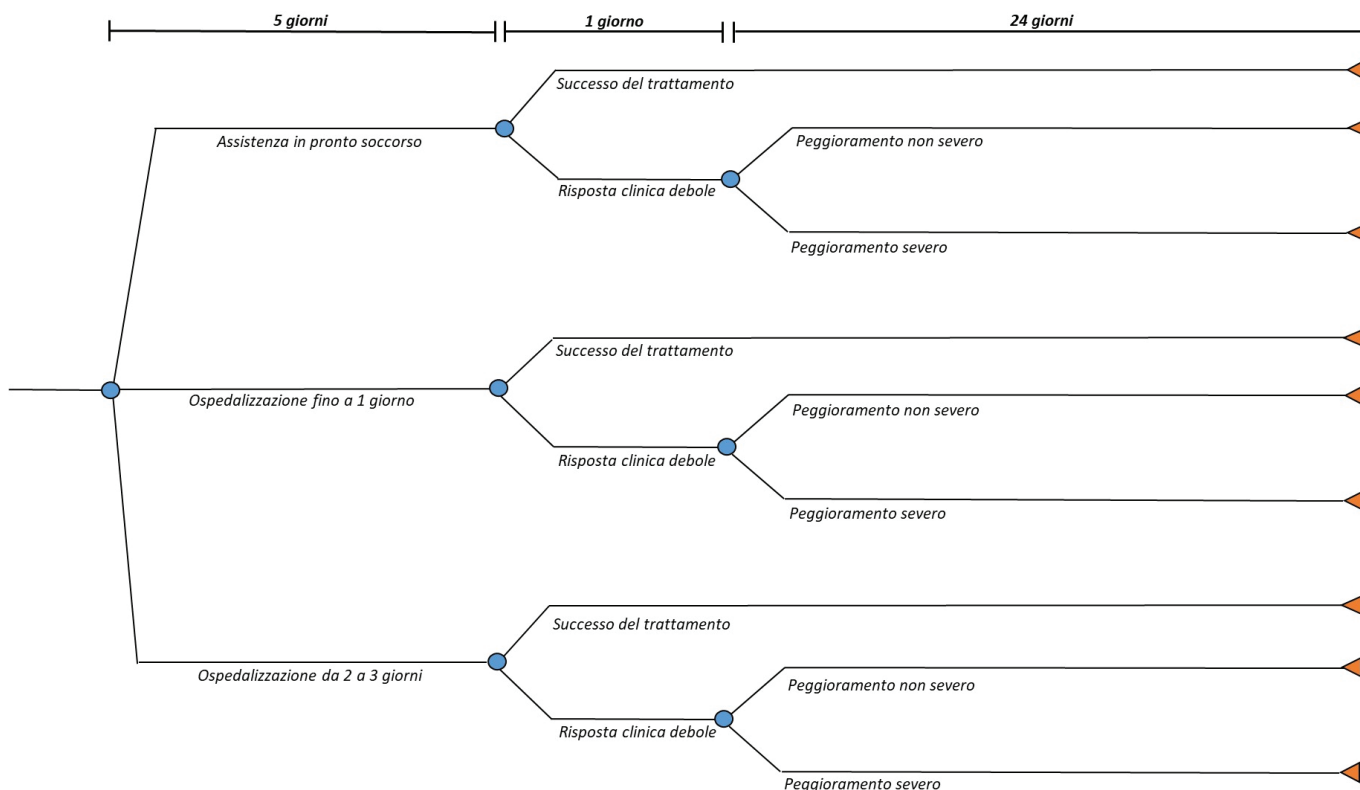


Fig. 1 - Albero decisionale tratto dallo studio europeo (17).

standard, il paziente avrà una certa probabilità di ricadere in uno dei seguenti gruppi (primo nodo probabilistico):

- assistenza in Pronto soccorso;
- ospedalizzazione fino a 1 giorno;
- ospedalizzazione da 2 a 3 giorni.

A partire da ciascuno di questi tre gruppi è stato definito un secondo nodo probabilistico, tramite il quale è stata effettuata un'ulteriore suddivisione di ogni gruppo in:

- pazienti per cui il trattamento ha avuto successo, dunque non incorreranno in un ulteriore ricovero;
- pazienti per cui il trattamento non ha avuto successo e che dunque incorreranno in un ulteriore ricovero.

Infine, per i pazienti per i quali il trattamento non ha avuto successo, è stato definito un terzo nodo probabilistico tale da suddividere i pazienti in:

- pazienti con peggioramento non severo;
- pazienti con peggioramento severo.

#### Probabilità dell'albero decisionale

Le probabilità relative alla SoC sono state ottenute dallo studio europeo sopra citato (17) condotto mediante l'analisi del database amministrativo delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) per il periodo dal 2006 al 2014 (Tabella I e Tabella A disponibile nei materiali supplementari).

L'introduzione di dalbavancina all'interno del modello consente, grazie alla sua metodologia di somministrazione, una modificazione sia nel setting assistenziale (gestione del paziente in Pronto soccorso) sia una potenziale riduzione dei pazienti che accedono al reparto (Tabella I). Nel nostro modello si assume che il 90% dei soggetti trattati con dalbavancina ottenga una riduzione delle giornate di degenza. In particolare, per i soggetti che con SoC necessitavano di 0-1 giorno di ospedalizzazione, dalbavancina permette una dimissione direttamente dal Pronto soccorso. Analogamente, per i soggetti che con SoC necessitavano di una ospedalizzazione di 2-3 notti, il trattamento innovativo consente una dimissione direttamente dal Pronto soccorso nel 30% dei casi, mentre per la restante quota parte riduce la degenza ospedaliera a una sola notte.

#### Utilità

Le utilità associate a ciascuno stato di salute dell'albero decisionale sono state definite sulla base di assunzioni in quanto dalla letteratura non sono emersi dati a supporto.

Le utilità associate a ciascuno stato di salute dell'albero decisionale sono state definite a partire dalle utilità assunte per i seguenti stati di salute:

- ai soggetti non malati e di conseguenza non trattati è stata attribuita un'utilità pari a 0,9 (indice di una buona qualità di vita);
- ai pazienti trattati a casa (ossia coloro ai quali viene somministrata una dose del farmaco in Pronto soccorso e



TABELLA I - Probabilità dell'albero decisionale e stime di efficacia di dalbavancina

<b>Pazienti con ABSSSI non severa trattati con SoC (primo nodo probabilistico)</b>	<b>Stima (%)</b>	<b>Errore standard</b>	<b>Distribuzione</b>	<b>Fonte</b>
Assistenza in Pronto soccorso	0,00			
Ospedalizzazione fino a 1 giorno	41,00	0,021	Beta	Stime da database SDO (18)
Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni	59,00	0,030	Beta	
<b>Somministrazione di dalbavancina</b>	<b>Stima (%)</b>			<b>Fonte</b>
Efficacia della somministrazione di dalbavancina in pazienti con Hosp 0-1 e in pazienti con Hosp 2-3	90,00	–	–	Stime da expert opinion (18)
Probabilità dei pazienti ospedalizzati 2-3 giorni di essere dimessi in Pronto soccorso	30,00	–	–	
<b>Pazienti con ABSSSI non severa trattati con dalbavancina (primo nodo probabilistico)</b>	<b>Stima (%)</b>	<b>Errore standard</b>	<b>Distribuzione</b>	<b>Fonte</b>
Assistenza in Pronto soccorso	52,80	0,026	Beta	
Ospedalizzazione fino a 1 giorno	41,30	0,021	Beta	Calcolo
Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni	5,90	0,003	Beta	
<b>Risposta al trattamento (secondo nodo probabilistico)</b>	<b>Stima (%)</b>			<b>Fonte</b>
<b>Assistenza in Pronto soccorso</b>				
Successo del trattamento	98,50	–	–	Stime da database SDO (18)
Risposta clinica debole	1,50	–	–	
<b>Ospedalizzazione fino a 1 giorno</b>				
Successo del trattamento	98,50	–	–	Stime da database SDO (18)
Risposta clinica debole	1,50	–	–	
<b>Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni</b>				
Successo del trattamento	99,10	–	–	Stime da database SDO (18)
Risposta clinica debole	0,90	–	–	
<b>Peggioramento della condizione clinica (terzo nodo probabilistico)</b>	<b>Stima (%)</b>	<b>Errore standard</b>	<b>Distribuzione</b>	<b>Fonte</b>
<b>Assistenza in Pronto soccorso</b>				
Peggioramento non severo	94,80	0,047	Beta	Stime da database SDO (18)
Peggioramento severo	5,20	0,003	Beta	
<b>Ospedalizzazione fino a 1 giorno</b>				
Peggioramento non severo	94,80	0,047	Beta	Stime da database SDO (18)
Peggioramento severo	5,20	0,003	Beta	
<b>Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni</b>				
Peggioramento non severo	90,50	0,045	Beta	Stime da database SDO (18)
Peggioramento severo	9,50	0,005	Beta	

poi trascorrono il resto del percorso terapeutico a casa) è stata attribuita un'utilità pari a 0,8 (leggermente inferiore rispetto a coloro che non contraggono la malattia in quanto si tratta di casi di ABSSSI non severa);

- ai pazienti che a causa della malattia devono essere ospedalizzati (fino a 1 o fino a 3 giorni) è stata attribuita un'utilità pari a 0,5 (in quanto, dovendo trascorrere del tempo in ospedale, non risolvono immediatamente il loro problema e vedono peggiorare la loro qualità di vita);

- ai pazienti per i quali il trattamento ha avuto successo è stata attribuita un'utilità pari a 0,8, mentre ai pazienti per i quali il trattamento non ha avuto successo è stata attribuita un'utilità pari a 0,6;
- infine, tra i pazienti caratterizzati da una risposta debole al trattamento, a quelli che manifestano un peggioramento non severo della condizione di salute è stata attribuita una disutilità di  $-0,1$ , mentre ai pazienti che manifestano un peggioramento severo della condizione di salute è stata attribuita una disutilità di  $-0,2$  (Tabella II).

**TABELLA II - Utilità**

Stato di salute	Utilità	Errore standard	Distribuzione	Fonte
Pazienti non trattati	0,9	0,045	Beta	
Pazienti trattati a casa	0,8	0,040	Beta	
Pazienti trattati con necessità di ospedalizzazione	0,5	0,025	Beta	
Pazienti in cui il trattamento ha avuto successo	0,8	0,040	Beta	Assunzione
Pazienti con risposta clinica debole	0,6	0,030	Beta	
Pazienti con peggioramento non severo della condizione clinica	-0,1	-0,005	Beta	
Pazienti con peggioramento severo della condizione clinica	-0,2	-0,010	Beta	

**TABELLA III - Utilità associate agli stati di salute presenti nell'albero decisionale**

Stato di salute	Utilità ponderata
Assistenza in Pronto soccorso	0,880
Assistenza in Pronto soccorso con peggioramento non severo della condizione clinica	0,888
Assistenza in Pronto soccorso con peggioramento severo della condizione clinica	0,871
Ospedalizzazione fino a 1 giorno	0,800
Ospedalizzazione fino a 1 giorno con peggioramento non severo della condizione clinica	0,871
Ospedalizzazione fino a 1 giorno con peggioramento severo della condizione clinica	0,854
Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni	0,640
Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni con peggioramento non severo della condizione clinica	0,838
Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni con peggioramento severo della condizione clinica	0,821
Successo del trattamento	0,800
Risposta clinica debole	0,600

**TABELLA IV - Parametri di costo (SoC) tratti dallo studio europeo (17)**

Stato del modello	Costo per paziente (€)	Errore standard	Distribuzione
Assistenza in Pronto soccorso	0,0	-	-
Assistenza in Pronto soccorso con peggioramento non severo della condizione clinica	1.089,1	54,5	Gamma
Assistenza in Pronto soccorso con peggioramento severo della condizione clinica	3.163,0	158,2	Gamma
Ospedalizzazione fino a 1 giorno	490,0	24,5	Gamma
Ospedalizzazione fino a 1 giorno con peggioramento non severo della condizione clinica	1.089,1	54,5	Gamma
Ospedalizzazione fino a 1 giorno con peggioramento severo della condizione clinica	3.163,0	158,2	Gamma
Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni	2.735,3	136,8	Gamma
Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni con peggioramento non severo della condizione clinica	2.226,1	111,3	Gamma
Ospedalizzazione da 2 a 3 giorni con peggioramento severo della condizione clinica	2.748,7	137,4	Gamma
Costo dalbavancina	1.161,0	58,1	Gamma

SoC = *Standard of Care*

Le utilità relative a ciascun ramo dell'albero decisionale, riportate nella Tabella III, sono state ottenute pesando le utilità definite in precedenza (Tabella II) per i giorni che il paziente trascorre in ciascuna fase appartenente allo stato di salute (Tabella B disponibile nel materiale supplementare).

#### **Parametri di costo**

I costi relativi ai ricoveri (Tabella IV) sono stati ottenuti dallo studio di impatto sul budget europeo (17). In particolare, sono stati stimati i costi di ri-ospedalizzazione considerando una durata della degenza < 4 giorni per i pazienti con

peggiore clinico non severo e una durata della degenza  $\geq 4$  giorni per i pazienti con un peggioramento clinico severo.

Come assunto anche nello studio europeo, il costo relativo al trattamento con SoC è stato considerato pari a zero poiché tale terapia presenta costi relativamente bassi e già contenuti nella tariffa dei DRG associati ai codici ICD-9 considerati. Il costo di dalbavancina è risultato pari a € 1.161 per l'intera somministrazione (18) (Tabella IV).

### Analisi di sensibilità

Al fine di considerare la variabilità intrinseca dei dati utilizzati nel modello, sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica a una via (*one-way Deterministic Sensitivity Analysis, DSA*) e un'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA*). La prima analisi consiste nel far variare un parametro di input alla volta, in funzione della variabilità riscontrata in letteratura o assunta dagli autori, al fine di valutare l'impatto di ciascun parametro sui risultati dell'analisi. In questo caso per ciascun parametro si è assunta una variazione del 5%. Nella seconda analisi tutti i parametri di input vengono fatti variare contemporaneamente (assumendo in questo caso una variazione del 5%), ciascuno secondo una determinata distribuzione di probabilità (Gamma per i parametri di costo, Beta per le probabilità e le utilità). Sono state condotte 1.000

simulazioni Montecarlo al fine di generare la curva di accettabilità di costo-efficacia (*Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*) per la dalbavancina. Tale curva esprime la probabilità di costo-efficacia della dalbavancina (rispetto alla SoC) in base alla disponibilità a pagare del SSN; un valore di ICER al di sotto di € 30.000 per QALY guadagnato è stato assunto come valore soglia di costo-efficacia.

Infine, sono state effettuate delle simulazioni sul parametro di efficacia di dalbavancina al fine di valutare il *break-even point* (BPT). Il BPT è stato definito come il livello di efficacia minimo di dalbavancina per cui il trattamento possa ritenersi costo-efficace rispetto alla SoC (considerando una soglia di disponibilità a pagare pari a € 30.000 per QALY guadagnato).

### Risultati

Dall'analisi è emerso come l'utilizzo di dalbavancina in pazienti con ABSSSI non severa rispetto al trattamento con SoC possa tradursi in una riduzione dei costi (–€ 291,6 per paziente trattato) e in un incremento di QALYs (+0,0018 per paziente trattato) (Tabella V).

Dall'osservazione del piano di costo-efficacia (Figura 2), che riporta le 1.000 simulazioni Montecarlo effettuate, è possibile notare come in circa il 99,7% delle simulazioni effettuate la dalbavancina sia risultata dominante rispetto alla SoC.

TABELLA V - Risultati di costo-utilità

	Costi totali (€)	QALYs totali	Costi incrementali (€)	QALYs incrementali	ICER
SoC	1.834,7	0,0645	–	–	–
Dalbavancina	1.543,0	0,0663	–291,6	0,0018	Dominante

ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALYs = Quality-Adjusted Life Years; SoC = *Standard of Care*

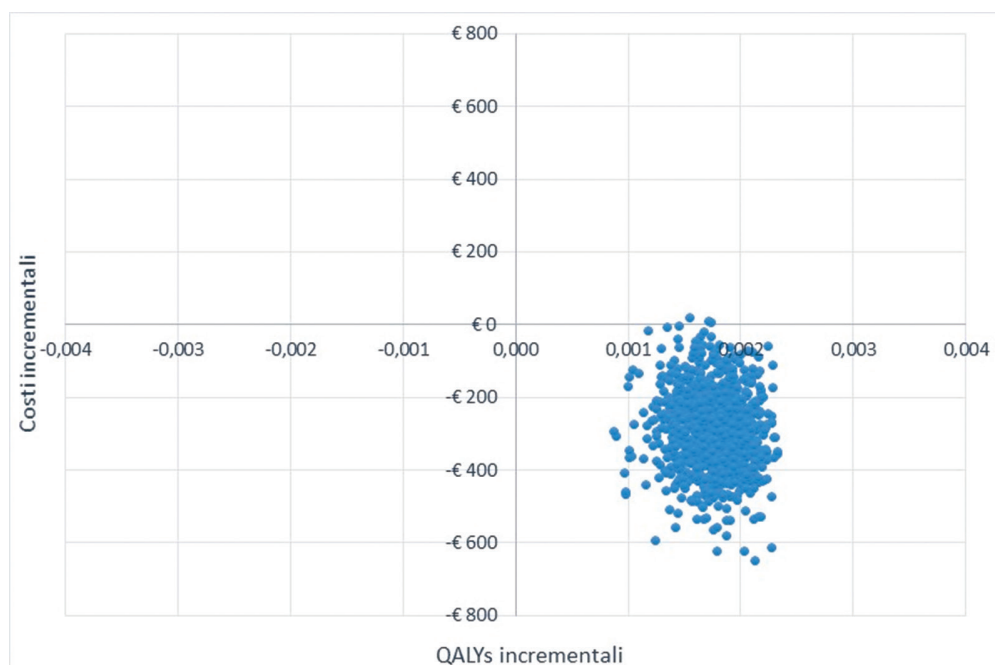


Fig. 2 - Piano di costo-efficacia.

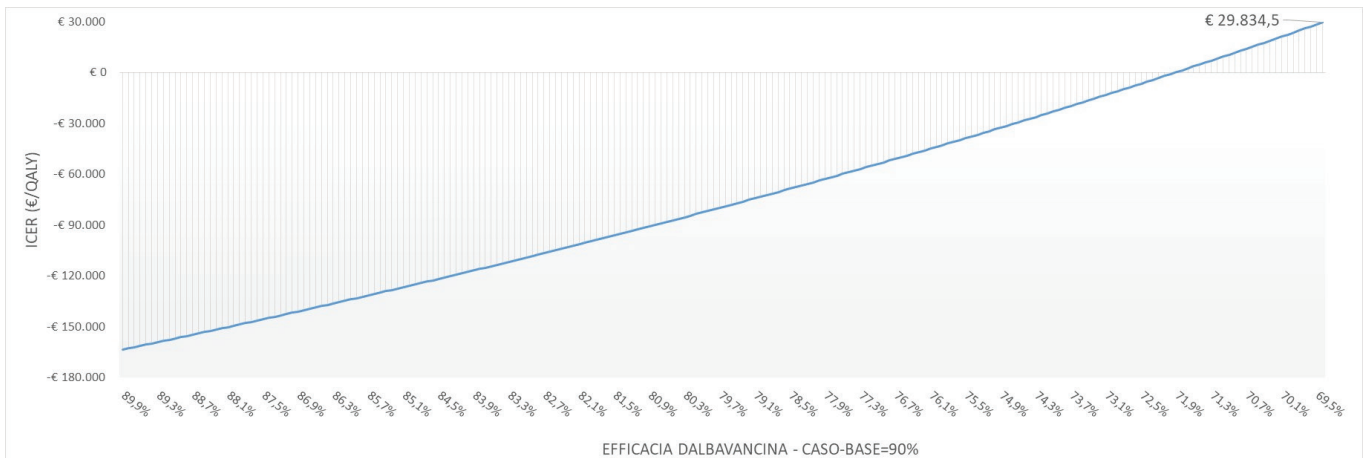


Fig. 3 - Analisi di break-even point.

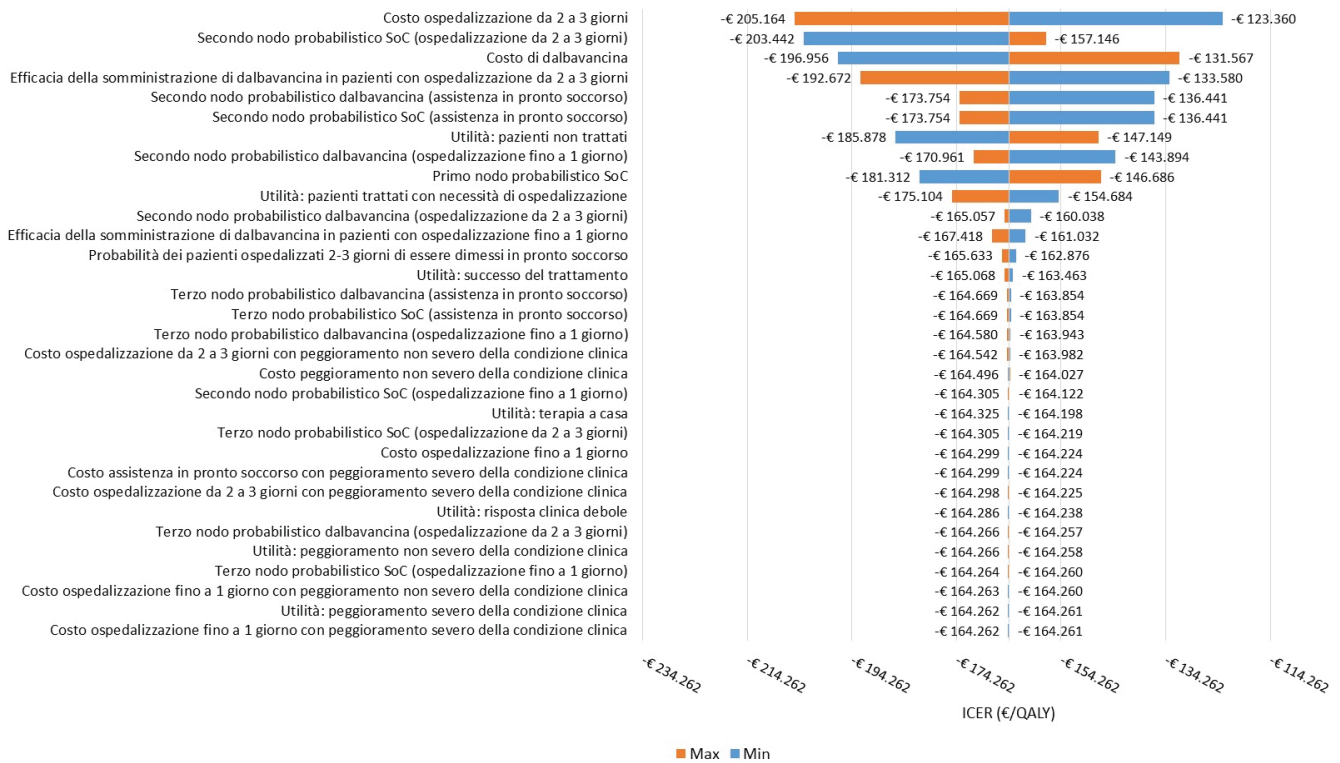


Fig. 4 - Grafico tornado.

Le simulazioni effettuate sul parametro di efficacia di dalbavancina (caso-base = 90%, sia per i pazienti ospedalizzati 0-1 giorno, sia per i pazienti ospedalizzati 2-3 giorni) hanno fatto emergere come la dalbavancina possa risultare un trattamento costo-efficace (valore di ICER inferiore ad una soglia di disponibilità a pagare pari a € 30.000 per QALY guadagnato) rispetto alla SoC in corrispondenza di valori di efficacia maggiori del 69,4% (Figura 3).

Il risultato dell'analisi di sensibilità deterministica a una via è rappresentato nel grafico tornado (Figura 4): il parametro cui è risultato associato il maggiore impatto sui risultati

è quello relativo al costo dell'ospedalizzazione di 2-3 notti, seguito dalle probabilità relative al secondo nodo probabilistico per l'ospedalizzazione di 2-3 notti e dal costo di dalbavancina.

**Discussione**

Il trattamento di pazienti affetti da ABSSSI richiede tempi di ospedalizzazione molto lunghi che, oltre ad apportare un peggioramento alla qualità di vita del paziente stesso, comportano costi elevati per il SSN.



Uno studio retrospettivo, condotto negli Stati Uniti su pazienti con diagnosi di ABSSSI da *S. aureus*, ha stimato una degenza media per paziente di circa 6 giorni (19).

In Europa è stato osservato come, in caso di infezione complicata, la degenza media sia pari a 18,5 giorni (27,7 giorni in caso di infezione da MRSA) (20). Si tratta dunque di una patologia che nella sua modalità di gestione ospedaliera comporta un peso notevole sui budget dei Servizi sanitari.

A livello nazionale, lo studio di Marcellusi et al. del 2020 condotto in tre Paesi europei mediante l'impiego dei database amministrativi ha stimato una spesa annua totale per la gestione dei pazienti con ABSSSI in Italia (circa 5.396 soggetti) pari a circa € 9,9 milioni (17). L'analisi di impatto sul budget ha permesso di stimare come l'introduzione di dalbavancina per il trattamento di pazienti con ABSSSI non severa in Italia possa comportare una riduzione sia del numero di pazienti ospedalizzati, sia della durata della degenza ospedaliera (–230 giorni e –677 giorni per 1.000 pazienti ospedalizzati al primo anno e al terzo anno dall'introduzione di dalbavancina sul mercato), generando una riduzione della spesa cumulata a carico del SSN al terzo anno dalla sua introduzione pari a circa € 2,1 milioni.

Alla luce di questi dati, si evidenzia la necessità di trattamenti ugualmente efficaci a quelli già presenti sul mercato ma che permettano al contempo di migliorare la gestione del paziente. L'analisi ha mostrato come la dalbavancina, prevedendo un'unica somministrazione e riducendo, così come ipotizzato da esperti clinici, il numero di pazienti ospedalizzati da 0 a 1 giorno e da 2 a 3 giorni, possa risultare una strategia di trattamento meno costosa e più efficace (dominante) rispetto allo SoC per il trattamento dei pazienti con ABSSSI non severa. Tali risultati rappresentano il frutto dell'elaborazione di stime ottenute dalla letteratura e dall'opinione di clinici esperti, soprattutto con riferimento all'efficacia di dalbavancina; infatti, a nostra conoscenza, non risultano ancora presenti in letteratura studi osservazionali che abbiano valutato l'efficacia di dalbavancina in questo specifico setting di pazienti. Tale aspetto rappresenta sicuramente un primo limite dello studio; le simulazioni effettuate sul parametro di efficacia di dalbavancina hanno dimostrato come il livello minimo di efficacia affinché la dalbavancina possa risultare una strategia terapeutica costo-efficace rispetto allo SoC sia pari al 69,4% (considerando una soglia di disponibilità a pagare pari a € 30.000 per QALY guadagnato). Un ulteriore limite dello studio risulta caratterizzato dalle ipotesi effettuate per la stima delle utilità relative a ciascuno stato di salute appartenente all'albero decisionale, in quanto dalla letteratura non sono emersi studi condotti sulla qualità di vita per questo specifico setting di pazienti. Per far fronte a tutti gli assunti effettuati all'interno del modello, è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via proprio per mostrare i parametri che maggiormente vanno a impattare sui risultati e i valori di ICER che si potrebbero ottenere considerando una riduzione o un aumento di ciascun parametro pari al 5%.

## Conclusioni

Le ABSSSI rappresentano un importante problema sanitario con considerevoli ricadute economiche. L'analisi ha

mostrato come il trattamento con dalbavancina possa rappresentare una strategia costo-efficace rispetto alle terapie antibiotiche standard in pazienti con ABSSSI non severa. Sono necessari studi osservazionali da condurre in questo specifico setting di pazienti, volti a valutare l'efficacia di dalbavancina dal punto di vista della dimissione dal Pronto soccorso e della riduzione del numero di giornate di degenza.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest related to the article.

Financial support: This study was supported by an unconditional grant from Angelini SpA.

## Bibliografia

1. The United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. 2013. [Online](#)
2. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10-e52. [CrossRef Medline](#)
3. Garau J, Ostermann H, Medina J et al; REACH study group. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):E377-E385. [CrossRef Medline](#)
4. Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr et al. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *J Emerg Med*. 2015;48(4):508-19. [CrossRef Medline](#)
5. Esposito S, Bassetti M, Concia E et al; Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother*. 2017;29(4):197-214. [CrossRef Medline](#)
6. Russo A, Concia E, Cristini F et al. Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(suppl 2):S27-S36. [CrossRef Medline](#)
7. Hall RG II, Smith WJ, Putnam WC, Pass SE. An evaluation of teizolid for the treatment of MRSA infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(13):1489-94. [CrossRef Medline](#)
8. Bassetti M, Peghin M, Castaldo N, Giacobbe DR. The safety of treatment options for acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(8):635-50. [CrossRef Medline](#)
9. Guervil DJ, Kaye KS, Hassoun A et al. Ceftaroline fosamil as first-line versus second-line treatment for acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) or community-acquired bacterial pneumonia (CABP). *J Chemother*. 2016;28(3):180-6. [CrossRef Medline](#)
10. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1407-15. [CrossRef Medline](#)
11. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2169-79. [CrossRef Medline](#)

12. McCurdy SP, Jones RN, Mendes RE et al. *In vitro* activity of dalbavancin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a global surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):5007-9. [CrossRef Medline](#)
13. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E. The role of dalbavancin in skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(2):141-7. [CrossRef Medline](#)
14. European Medicines Agency (EMA). Xydalba. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#)
15. Guest JF, Esteban J, Manganelli AG et al. Comparative efficacy and safety of antibiotics used to treat acute bacterial skin and skin structure infections: results of a network meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187792. [CrossRef Medline](#)
16. Gonzalez PL, Rappo U, Akinapelli K et al. Treatment of acute bacterial skin and skin structure infection with single-dose dalbavancin in persons who inject drugs. *Drugs Context*. 2018;7:212559. [CrossRef Medline](#)
17. Marcellusi A, Bini C, Andreoni M et al. Budget impact analysis of dalbavancin in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections in three European countries. *Clin Drug Investig*. 2020;40(4):305-18. [CrossRef Medline](#)
18. Marcellusi A, Viti R, Sciattella P et al. Economic evaluation of the treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSTIs) from the national payer perspective: introduction of a new treatment to the patient journey. A simulation of three European countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(5):581-99. [CrossRef Medline](#)
19. Seaton RA, Johal S, Coia JE et al. Economic evaluation of treatment for MRSA complicated skin and soft tissue infections in Glasgow hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:305-11. [CrossRef Medline](#)
20. Itani KM, Merchant S, Lin SJ et al. Outcomes and management costs in patients hospitalized for skin and skin-structure infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(1):42-9. [CrossRef Medline](#)

# Il *burden economico* dell'inappropriatezza prescrittiva nella gestione dell'osteoartrite in Italia

Michele Basile<sup>1,2</sup>, Filippo Rumi<sup>1,2</sup>, Marco Palmeri<sup>1,2</sup>, Ivano Mattozzi<sup>3</sup>, Lamberto Manzoli<sup>4</sup>, Massimo Mammucari<sup>5</sup>, Sergio Gigliotti<sup>6</sup>, Roberto Bernabei<sup>7</sup>, Americo Cicchetti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Health Economics and Management (ALTEMS), Dipartimento di Economia Sanitaria, Roma - Italy

<sup>2</sup>Catholic University of Sacred Heart (UCSC), Dipartimento di Economia Sanitaria, Roma - Italy

<sup>3</sup>Casa della Salute di Bagnoregio, Dipartimento Cure Primarie, ASL Viterbo, Viterbo - Italy

<sup>4</sup>University of Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara - Italy

<sup>5</sup>Primary Care Unit ASL RM 1, Roma - Italy

<sup>6</sup>Primary Care Unit ASL NA1 Centro, Napoli - Italy

<sup>7</sup>Policlinico Universitario A. Gemelli, Catholic University of Sacred Heart, Roma - Italy

## Economic burden of prescriptive inadequacy in the management of osteoarthritis in Italy

**Introduction:** Osteoarthritis (OA) is a common chronic joint disease characterized by pain, deformity, instability, reduction of motion and function. It is one of the main causes of disability in older adults, affecting about 10% of men and 18% of women over the age of sixty. There are several Guidelines that support the general clinical decision-making process. However, it is necessary to define an integrated management model for patients with OA to ensure an appropriate and quality healthcare.

**Methods:** The objective of the analysis is to determine the economic burden linked to the prevalence and incidence of OA in the acute and chronic phases from the perspective of the National Health Service (NHS) and the entire society. A comparison was made between the management according to the clinical practice and the appropriate management according to National and International Guidelines, determining for each scenario the level of resources absorbed.

**Results:** Patients who started a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-based therapy in clinical practice resulted in a higher absorption of resources of €363.87 than the same patient managed by referring to National and International Guidelines.

**Conclusions:** OA is associated with a high economic burden and it is a priority problem for public health internationally. The savings resulting from our research, if generalized to the entire Italian population, would lead to a significant reduction of OA economic burden, thus allowing a reallocation of the available resources to other NHS' sectors.

**Keywords:** Budget Impact Analysis, disease management, economic evaluation, osteoarthritis, peripheral neuropathic pain

## Introduzione

Le artriti, nelle loro diverse declinazioni, sono malattie di altissimo impatto in termini di risorse assorbite da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e colpiscono una larga parte della popolazione soprattutto nei Paesi industrializzati e ad alto tasso di sviluppo, come si evince da studi condotti

tra il 2016 e il 2019 (1,2). L'osteoartrite (OA) è un'alterazione degenerativa cronica della cartilagine articolare caratterizzata da dolore, deformità, instabilità e limitazione funzionale. Generalmente colpisce i pazienti anziani e rappresenta una delle principali cause di disabilità nella popolazione adulta (3). Stime a livello mondiale suggeriscono che oltre 250 milioni di persone risultano affette da una qualche forma di OA (4). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), al 2019 la prevalenza dell'OA si attesta sul 9,6% degli uomini e il 18,0% delle donne con più di 60 anni (5,6). La prevalenza della patologia, inoltre, è maggiore in Europa e USA rispetto ad altre parti del mondo. Gli uomini sono interessati più frequentemente delle donne nella fascia di età <45 anni mentre le donne lo sono a partire da età >55 anni (6).

Secondo dati Istat del 2017, in Italia il 39,9% della popolazione presenta almeno una malattia cronica e l'artrosi/artrite rappresenta la seconda condizione cronica (16,1%) per frequenza dopo l'ipertensione (7). Secondo i dati proposti dall'Associazione Nazionale Malati Reumatici, in Italia ci sono

**Received:** April 14, 2020

**Accepted:** September 23, 2020

**Published online:** December 10, 2020

### Corresponding author:

Marco Palmeri

School of Health Economics and Management (ALTEMS)

Largo Francesco Vito 1

00168 Roma - Italia

marco.palmeri02@gmail.com

oltre 5 milioni di persone affette da questa condizione, circa il 10% della popolazione (8).

La patologia coinvolge principalmente ginocchia, anca, colonna cervicale e lombosacrale, e caviglie. Anche le articolazioni interfalangee distali, prossimali e carpo-metacarpali possono essere colpite. I sintomi includono dolore, innescato o aggravato dall'attività fisica, rigidità al risveglio e dopo inattività e gonfiore articolare (9). Sebbene non ancora completamente chiarita, l'eziologia è considerata multifattoriale con componenti genetici, costituzionali e ambientali (3).

Non esiste una vera e propria cura dell'OA, anche se in proposito sono stati fatti grossi passi in avanti. La terapia tradizionale si basa sul controllo del dolore, in modo da renderla meno problematica e da ritardare il più possibile l'intervento chirurgico di sostituzione protesica. È considerato utile anche il trattamento con acido ialuronico (10).

La comunità scientifica, sia a livello nazionale che internazionale, si è concentrata negli ultimi anni sulla necessità di migliorare la gestione dell'OA in quanto questa patologia cronica, caratterizzata da una prevalenza crescente, rappresenta una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo (2). Inoltre, l'OA si associa a un onere economico estremamente elevato ed è considerata un problema prioritario per la salute pubblica a livello internazionale (11). In un recente studio del 2019 (12) realizzato nel setting americano su coorte di studio di 2.030.497 pazienti con OA al ginocchio, di cui 65.144 pazienti (3,2%) sottoposti ad artroplastica del ginocchio, l'assorbimento di risorse del trattamento nel periodo di follow-up di 2 anni è stato stimato in \$4,99 miliardi. La maggior parte dei costi (69%) è stata attribuita ai pazienti sottoposti ad artroplastica. Complessivamente, il 15,9% dei pazienti in trattamento con acido ialuronico intra-articolare ha subito artroplastica entro 2 anni, ma l'acido ialuronico intra-articolare ha contribuito solo per l'1,7% ai costi totali per questi pazienti. Il restante 84,1% dei pazienti gestiti con l'acido ialuronico non è stato sottoposto ad artroplastica, il che ha permesso un risparmio totale stimato di \$1,54 miliardi (in media \$20.740 per paziente). Il *burden* economico è pertanto piuttosto elevato sia in termini di costi diretti che indiretti (ridotta produttività lavorativa e pensionamento precoce).

Ad oggi non sono state definite Linee Guida cliniche specifiche per sito di insorgenza della patologia e quando disponibili non tengono conto delle preferenze dei pazienti, mentre il loro sviluppo dovrebbe tenere conto delle contraddizioni tra le raccomandazioni e adottare criteri che consentano la trasparenza e giovino agli utenti finali fornendo strumenti per la loro implementazione. Un punto attualmente inesplorato è la ricerca di metodiche ulteriori finalizzate ad aumentare il valore della ricerca e a ridurre gli sprechi delle risorse sanitarie (1,2). Dunque, le diverse Linee Guida elaborate da Società scientifiche ineriscono a specifiche condizioni che tuttavia non disegnano un percorso di cura di natura clinico-organizzativa, ma si fermano a delineare un processo decisionale clinico che prevede il ricorso a trattamenti farmacologici e non farmacologici. Si avverte invece, oggi più che mai, il bisogno di giungere a modelli di gestione integrata in cui diversi professionisti e diverse strutture (ospedali, medici di medicina generale, specialisti ambulatoriali, caregiver ecc.) possano contribuire a una gestione efficace e appropriata del paziente

affetto da OA; tale filosofia di azione si riscontra a livello italiano nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della regione Friuli, i cui obiettivi sono incentrati sulla gestione integrata del paziente (13).

## Obiettivo

L'analisi qui presentata si pone come obiettivo principale quello di determinare l'impatto economico legato all'inappropriatezza nelle pratiche di gestione dei pazienti con OA, *non evidence-based* e che conducono a un utilizzo sub-ottimale delle risorse disponibili, nella prospettiva del SSN e dell'intera società.

## Metodi

Il presente studio si basa su un'analisi condotta al fine di determinare l'impatto economico dell'inappropriatezza associata a pratiche di gestione dei pazienti con OA *non evidence-based* e che potrebbero comportare un utilizzo sub-ottimale delle risorse disponibili.

Nell'analisi sono state applicate le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC), che permettono di isolare i driver di costo associati ai diversi trattamenti presi in considerazione nello studio. La metodologia dell'ABC permette il calcolo del costo pieno di un prodotto o servizio associando a questo il costo di ciascuna attività/risorsa produttiva a esso collegata. Attraverso la tecnica dell'ABC, dunque, i costi dei centri ausiliari di produzione verranno attribuiti direttamente alle attività che li generano (14).

## Revisione di letteratura

Le stringhe di ricerca sono state elaborate al fine di approfondire tre aree di analisi:

- 1) dati epidemiologici;
- 2) management della patologia;
- 3) consumo di risorse associate alla gestione del paziente affetto da OA.

Tali stringhe di ricerca sono state lanciate sul database scientifico Pubmed. Nessun limite temporale è stato imposto e la ricerca delle parole chiave è stata condotta nel titolo e/o nell'abstract. Ulteriori evidenze sono state identificate attraverso la ricerca manuale (Linee Guida nazionali ed internazionali, Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali Regionali).

I seguenti criteri di esclusione sono stati adottati per la selezione dei record:

- non rilevante per la tecnologia in esame;
- non rilevante per la condizione in studio;
- non in lingua inglese o italiana;
- tipo di studio non rilevante (editoriale, studio preclinico);
- informazioni non sufficienti su nessuno degli aspetti in esame.

I risultati dell'analisi bibliografica sono sintetizzati nella Figura A (materiale supplementare).



### Impatto economico

Al fine di determinare l'impatto economico dell'inappropriatezza associata a pratiche di gestione dei pazienti con OA *non evidence-based* sono stati confrontati due scenari: uno basato sulla Pratica Clinica italiana, l'altro facendo riferimento a quanto riscontrato nelle Linee Guida.

Al fine della determinazione dello scenario basato sulla *real practice* si è fatto riferimento allo studio di Gore et al. (15), avente lo scopo di esaminare l'uso di antidolorifici nella pratica clinica rispetto alle Linee Guida raccomandate nel contesto del servizio sanitario statunitense. In tale studio sono stati definiti i pattern di gestione farmacologica dei pazienti affetti da OA considerando, nell'arco temporale di analisi, tre possibili eventualità:

- 1) cambio della terapia (*switching*);
- 2) aumento della dose prescritta (*increasing dose*);
- 3) interruzione della terapia (*discontinuation*).

I risultati dello studio di Gore indicano che il cambio o l'interruzione della terapia sono frequenti tra i pazienti con OA che iniziano il trattamento farmacologico con le classi terapeutiche attualmente raccomandate e possono suggerire un sollievo dal dolore sub-ottimale o effetti avversi potenzialmente intollerabili correlati all'assunzione della terapia. Sulla base di tali dati è stato costruito il modello sull'inappropriatezza prescrittiva, validato da un *Advisory Board* composto da un team multidisciplinare di clinici esperti di comprovata esperienza nel settore geriatrico e specializzato nella gestione della OA. Tale panel ha reputato i dati individuati da Gore nel suo studio coerenti con la pratica clinica del SSN Italiano.

Lo scenario *Pratica Clinica* così determinato è stato confrontato con un modello di gestione farmacologica costruito sulla base delle indicazioni contenute nelle Linee Guida nazionali e internazionali (1,10) per la gestione della patologia oggetto della seguente valutazione, assumendo che il differenziale, in termini di risorse sanitarie consumate (costi diretti) tra i suddetti scenari, possa rappresentare una stima dell'inappropriatezza prescrittiva nel contesto del SSN.

La revisione sistematica riguardante i dati epidemiologici della patologia ha permesso di individuare una *target population* che è stata stratificata per sesso e per età: in particolare, nell'analisi vengono presi in considerazione 1.813.204 pazienti maschi e 2.368.793 pazienti femmine, pesando in maniera equa gli indici epidemiologici di prevalenza e incidenza su entrambi i sessi. Il totale dei pazienti affetti da OA in Italia, determinati mediante tale metodologia, risulta essere pari a 4.181.997 (Tabella A del materiale supplementare).

Per ciascuna classe farmacologica considerata (FANS, inibitori della COX-2, paracetamolo, tramadolo, oppioidi leggeri, oppioidi pesanti) sono stati presi in considerazione i prodotti con il tasso di utilizzo maggiore in Italia, individuati mediante la realizzazione di un'indagine di mercato condotta nel contesto sanitario italiano, al fine di stimare una posologia/die media individuata mediante ricorso al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun principio attivo incluso nell'analisi. Si è inoltre fatto riferimento alle Liste di trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) aggiornate al 16-12-2019 per i farmaci di Classe C, per determinare

il costo/mg di ciascuna alternativa farmacologica (Tabella B del materiale supplementare). È stato altresì assunto, ai fini della valorizzazione economica della percentuale di pazienti che vanno incontro a un aumento della dose prescritta, un incremento percentuale della posologia/die media prescritta, costante per ogni classe di farmaco, pari al 50% della posologia in mg/die di inizio terapia, come concordato durante l'*Advisory Board* con i clinici di riferimento.

### Scenario Pratica Clinica

Sulla base delle informazioni raccolte dal paper di Gore e dalla stringa epidemiologica, è stato sviluppato lo scenario *Pratica Clinica*. Per ogni orizzonte temporale oggetto dello studio, sono state quantificate le risorse sanitarie assorbite dal SSN rispetto alla terapia farmacologica nel trattamento di pazienti affetti da OA. L'orizzonte temporale dell'analisi è stato posto uguale a uno degli scenari riportati in Gore et al. e pari a 12 mesi. Nella quantificazione monetaria delle terapie farmacologiche non sono state prese in considerazione differenze rispetto alla tipologia di OA contratta dai pazienti, in quanto la stima si basa su un costo medio di gestione del paziente. Per la valorizzazione delle terapie farmacologiche è stato preso come riferimento il costo ex-factory dalla Lista di trasparenza AIFA, dal momento che l'analisi considera la prospettiva del SSN (si escludono i driver relativi alle spese out-of-pocket).

Al fine di semplificare il modello di valutazione economica ed escludere qualsiasi fattore di confondimento, non è stata altresì assunta alcuna incidenza in termini di comorbidità sperimentate dai pazienti, l'inclusione delle quali avrebbe comportato l'introduzione di alternative farmacologiche non di competenza della patologia oggetto di analisi. All'interno del calcolo sono state considerate le sole percentuali di *switching*, *increasing dose* e *discontinuation* per ciascuna terapia (Tabella I), nonché il costo medio associato all'erogazione di un ciclo di terapia farmacologica.

Nella Tabella II sono riportate, per il sottogruppo di pazienti sottoposto a un cambio terapeutico, le percentuali secondo le quali i pazienti si distribuiscono nelle terapie farmacologiche di seconda linea, nonché le probabilità di aumento della dose prescritta della terapia in seconda linea.

Nello scenario *Pratica Clinica*, i pazienti iniziano la cura con una specifica classe farmacologica (FANS, inibitori della COX-2, paracetamolo, tramadolo, oppioidi leggeri e oppioidi pesanti) e successivamente con una certa probabilità cambiano terapia o viene aumentata la dose prescritta (Tabella II) (15). I pattern indicati sono stati utilizzati per quantificare in termini monetari la spesa sostenuta per la gestione farmacologica dei pazienti affetti da OA in Italia.

### Scenario Linee Guida

Al fine di ottenere una stima dell'inappropriatezza prescrittiva, è stato costruito uno scenario *Linee Guida* per definire un benchmark di riferimento da confrontare con l'utilizzo dei farmaci determinato nello scenario *Pratica Clinica*. In tale scenario la popolazione target è stata stratificata per sesso e per sito affetto da OA e sottoposto all'attenzione del panel di clinici coinvolti nell'analisi.

**TABELLA I** - Probabilità di cambiare la terapia iniziale, aumentare la dose prescritta o di interruzione della terapia farmacologica a 2, 6 e 12 mesi dall'inizio della gestione

	FANS	Inibitori COX-2	Paracetamolo	Tramadolo	Oppioidi leggeri	Oppioidi pesanti
<b>Probabilità di cambiare terapia (switching)</b>						
Stima a 2 mesi	17,49%	21,98%	27,64%	30,16%	20,66%	26,80%
Stima a 6 mesi	18,51%	23,16%	24,22%	25,51%	19,87%	24,86%
Stima a 12 mesi	17,32%	20,61%	22,48%	22,90%	19,15%	24,07%
<b>Probabilità di aumentare la posologia (increasing dose)</b>						
Stima a 2 mesi	5,72%	9,13%	3,99%	5,50%	2,90%	2,05%
Stima a 6 mesi	5,66%	8,55%	3,39%	4,77%	2,96%	2,01%
Stima a 12 mesi	5,24%	7,54%	3,17%	4,33%	2,91%	1,95%
<b>Probabilità di interruzione della terapia (discontinuation)</b>						
Stima a 2 mesi	73,68%	60,51%	58,14%	60,20%	74,88%	62,74%
Stima a 6 mesi	74,40%	67,34%	50,38%	52,07%	70,20%	57,76%
Stima a 12 mesi	72,53%	65,63%	48,23%	49,21%	69,13%	56,84%

COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei

**TABELLA II** - Probabilità di *switching* o *increasing* rispetto alla terapia iniziale

	a FANS (%)	a Inibitori COX-2 (%)	a Paracetamolo (%)	a Tramadolo (%)	a Oppioidi leggeri (%)	a Oppioidi pesanti (%)
<b>Cambio della terapia</b>						
da FANS	–	8,80%	1,50%	11,60%	59,10%	19,00%
da Inibitori COX-2	30,30%	–	1,30%	9,20%	42,80%	16,40%
da Paracetamolo	31,60%	5,30%	–	9,20%	41,70%	12,20%
da Tramadolo	33,00%	7,30%	1,30%	–	43,30%	15,10%
da Oppioidi leggeri	53,40%	11,60%	1,00%	6,50%	–	27,50%
da Oppioidi pesanti	25,00%	6,10%	0,90%	3,70%	64,30%	–
<b>Aumento della terapia</b>						
da FANS	–	3,30%	1,20%	16,30%	63,60%	15,60%
da Inibitori COX-2	12,20%	–	1,30%	13,70%	53,50%	19,30%
da Paracetamolo	24,00%	10,40%	–	3,20%	40,80%	21,60%
da Tramadolo	38,70%	9,20%	1,00%	–	38,30%	12,80%
da Oppioidi leggeri	49,20%	11,10%	1,20%	6,30%	–	32,20%
da Oppioidi pesanti	27,20%	6,00%	1,50%	4,50%	60,80%	–

COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei

Al panel di clinici è stato somministrato un questionario al fine di raccogliere, per ciascuno dei siti affetti da OA considerati nella presente analisi, dati relativi alla posologia media del farmaco di prima linea utilizzato per la gestione del paziente, la durata media del trattamento previa interruzione per risoluzione o perdita di risposta alla terapia, il farmaco di seconda e terza linea in caso di fallimento o perdita di risposta alle precedenti linee terapeutiche e infine, per

ciascun farmaco, la dose utilizzata in caso di aumento della posologia/die somministrata al paziente nell'eventualità di perdita della risposta previo ricorso ad altro principio attivo. I clinici sono stati chiamati a indicare la gestione appropriata del paziente stratificato per sesso e sito affetto da OA sulla base sia della loro esperienza professionale che delle indicazioni fornite dalle Linee Guide nazionali e internazionali (1,10).

**Risultati**

**Scenario Pratica Clinica**

Relativamente allo scenario *Pratica Clinica*, considerando i dati dello studio di Gore è stato possibile determinare la distribuzione iniziale dei pazienti sulla base della terapia farmacologica di partenza (Tabella D del materiale supplementare).

Pesando tale distribuzione iniziale per la probabilità di cambio della terapia, aumento della dose prescritta e interruzione della gestione farmacologica e pesando tali evidenze per il costo associato a ciascuna alternativa, è emerso che un paziente gestito farmacologicamente è associato a un costo medio per farmaci pari a €392,18 nei primi 2 mesi in caso di terapia iniziale con FANS e di €175,00 se inizia la terapia con un inibitore della COX-2 (Tabella III).

Minore è invece il costo medio per quella percentuale di pazienti che iniziano la terapia con paracetamolo o oppioidi leggeri (€55,376 ed €105,56 rispettivamente). Per quanto riguarda gli oppioidi pesanti, invece, il costo medio nei primi 2

mesi di terapia, considerando la probabilità come sopra, l'aumento della posologia e la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento, è pari a €208,01 (Figura 1).

Per quanto riguarda l'orizzonte temporale a 6 mesi, minore è il costo medio per quella percentuale di pazienti che iniziano la terapia con paracetamolo o oppioidi pesanti (€167,20 e €629,07 rispettivamente). Per quanto riguarda gli oppioidi leggeri, invece, il costo medio nei primi 6 mesi di terapia, considerando la probabilità di cambio della terapia, l'aumento della posologia e la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento, è pari a €316,82 (Figura 1).

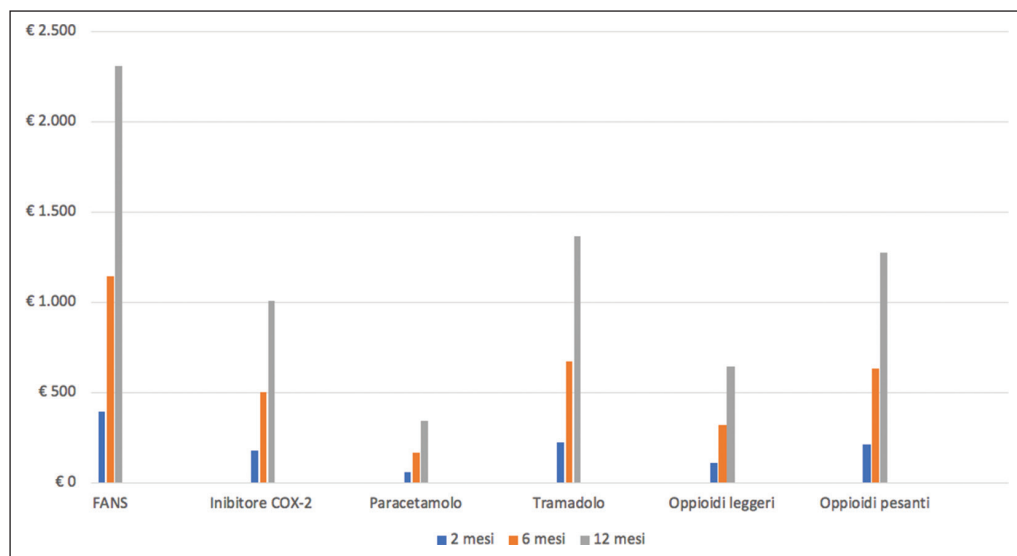
Dall'analisi che considera un orizzonte temporale di 12 mesi dall'inizio della terapia farmacologica emerge come un paziente con OA sia associato a un costo medio pari a €2.310,77 in caso di terapia iniziata con FANS e di €1.006,83 se inizia la terapia con un inibitore della COX-2 (Tabella IV).

Minore è invece il costo medio per quella percentuale di pazienti che iniziano la terapia con paracetamolo o oppioidi pesanti (€339,08 e €1.275,93 rispettivamente). Per quanto riguarda gli oppioidi leggeri, invece, il costo medio nei primi

**TABELLA III** - Distribuzione dei pazienti tra le eventualità di cambio terapia, aumento della dose e interruzione della terapia a 2 mesi dall'inizio del trattamento e costo totale e medio di gestione del paziente per pattern terapeutico

	2 mesi						Costo gestione OA	Costo per paziente
<b>FANS</b>	<b>21.649</b>						€ 2.341.983,13	€ 108,18
<i>Cambio</i>	<b>121.830</b>	<b>10.721</b>	<b>1.827</b>	<b>14.132</b>	<b>72.002</b>	<b>23.148</b>	€ 7.409.492,09	€ 60,82
<i>Aumento</i>	<b>39.818</b>	<b>354</b>	<b>22</b>	<b>2.304</b>	<b>45.793</b>	<b>3.611</b>	€ 8.806.886,82	€ 169,09
<i>Interruzione</i>	<b>513.211</b>						€ 27.759.969,77	<b>€ 392,18</b>
<b>Inibitori COX-2</b>	<b>59.971</b>						€ 1.781.077,26	€ 29,70
<i>Cambio</i>	<b>47.698</b>	<b>157.418</b>	<b>2.046</b>	<b>14.482</b>	<b>67.375</b>	<b>25.817</b>	€ 6.547.690,58	€ 41,59
<i>Aumento</i>	<b>5.819</b>	<b>65.368</b>	<b>27</b>	<b>1.984</b>	<b>36.046</b>	<b>4.983</b>	€ 4.341.593,25	€ 88,86
<i>Interruzione</i>	<b>433.292</b>						€ 6.434.190,71	<b>€ 175,00</b>

COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; OA = osteoartrite



**Fig. 1** - Costo medio paziente per approccio terapeutico d'esordio a 2, 6, 12 mesi dall'inizio della gestione farmacologica dell'osteoartrite. COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.



**TABELLA IV** - Distribuzione dei pazienti tra le eventualità di cambio terapia, aumento della dose e interruzione della terapia a 12 mesi dall'inizio del trattamento e costo totale e medio di gestione del paziente per pattern terapeutico

	12 mesi						Costo gestione OA	Costo per paziente
<b>FANS</b>	<b>34.141</b>						€ 22.468.598,60	€ 658,10
Cambio	<b>120.662</b>	<b>10.618</b>	<b>1.810</b>	<b>13.997</b>	<b>71.311</b>	<b>22.926</b>	€ 44.642.180,79	€ 369,98
Aumento	<b>36.497</b>	<b>350</b>	<b>22</b>	<b>2.281</b>	<b>45.354</b>	<b>3.576</b>	€ 49.192.615,08	€ 953,64
Interruzione	<b>505.208</b>						€ 166.239.657,75	<b>€ 2.310,77</b>
<b>Inibitori COX-2</b>	<b>44.574</b>						€ 8.053.198,77	€ 180,67
Cambio	<b>44.713</b>	<b>147.569</b>	<b>1.918</b>	<b>13.576</b>	<b>63.159</b>	<b>24.201</b>	€ 37.339.538,17	€ 253,03
Aumento	<b>5.455</b>	<b>53.954</b>	<b>25</b>	<b>1.860</b>	<b>33.790</b>	<b>4.671</b>	€ 22.112.619,78	€ 482,80
Interruzione	<b>469.952</b>						€ 42.452.946,03	<b>€ 1.006,83</b>
<b>Paracetamolo</b>	<b>176.914</b>						€ 918.742,19	€ 5,19
Cambio	<b>48.109</b>	<b>8.069</b>	<b>152.244</b>	<b>14.006</b>	<b>63.486</b>	<b>18.574</b>	€ 35.982.352,50	€ 236,35
Aumento	<b>11.546</b>	<b>839</b>	<b>21.456</b>	<b>448</b>	<b>25.902</b>	<b>4.012</b>	€ 4.058.549,39	€ 94,94
Interruzione	<b>326.638</b>						€ 848.142,90	<b>€ 339,08</b>
<b>Tramadololo</b>	<b>167.808</b>						€ 60.351.895,93	€ 359,65
Cambio	<b>53.822</b>	<b>11.906</b>	<b>2.120</b>	<b>163.096</b>	<b>70.621</b>	<b>24.628</b>	€ 46.719.147,72	€ 286,45
Aumento	<b>20.829</b>	<b>1.095</b>	<b>21</b>	<b>30.860</b>	<b>27.048</b>	<b>3.152</b>	€ 28.109.579,75	€ 539,06
Interruzione	<b>350.455</b>						€ 63.020.217,75	<b>€ 1.364,98</b>
<b>Oppioidi leggeri</b>	<b>61.445</b>						€ 360.932,68	€ 5,87
Cambio	<b>71.322</b>	<b>15.493</b>	<b>1.336</b>	<b>8.682</b>	<b>133.562</b>	<b>36.730</b>	€ 53.472.702,96	€ 400,36
Aumento	<b>35.090</b>	<b>1.720</b>	<b>16</b>	<b>547</b>	<b>20.307</b>	<b>11.827</b>	€ 11.482.182,76	€ 233,38
Interruzione	<b>482.206</b>						€ 1.416.266,49	<b>€ 642,55</b>
<b>Oppioidi pesanti</b>	<b>116.969</b>						€ 63.121.792,61	€ 539,64
Cambio	<b>41.061</b>	<b>10.019</b>	<b>1.478</b>	<b>6.077</b>	<b>105.610</b>	<b>164.245</b>	€ 39.257.832,09	€ 239,02
Aumento	<b>11.169</b>	<b>601</b>	<b>22</b>	<b>273</b>	<b>64.211</b>	<b>13.317</b>	€ 17.348.504,93	€ 227,44
Interruzione	<b>387.918</b>						€ 104.668.981,06	<b>€ 1.275,93</b>

COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; OA = osteoartrite

12 mesi di terapia, considerando la probabilità di cambio della terapia, l'aumento della posologia e la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento, è pari a €642,55 (Figura 1).

### Scenario Linee Guida

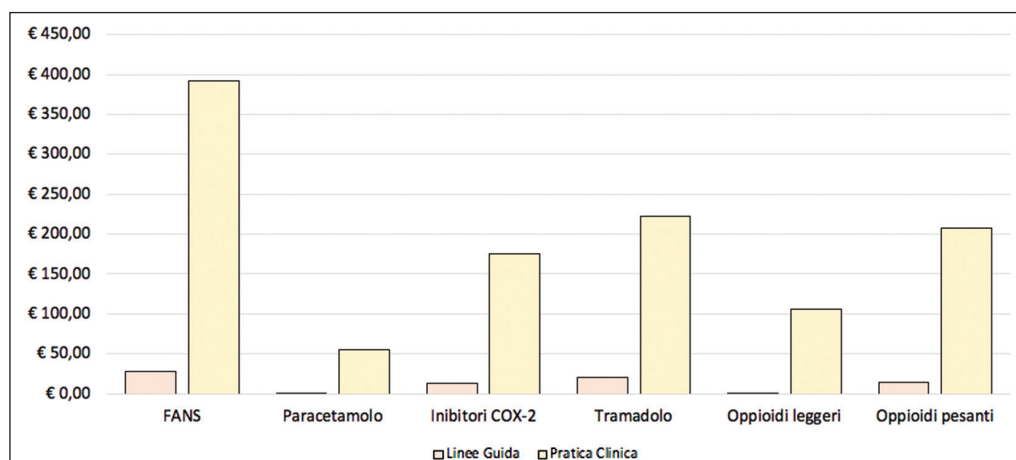
I dati scaturiti dalla somministrazione al panel di clinici coinvolti del questionario, predisposto per la determinazione della sequenza terapeutica appropriata, hanno portato alla determinazione del numero medio di giornate di assunzione di ciascuna delle alternative farmacologiche oggetto di analisi, così come riportato nella Tabella F (materiale supplementare). Da questa analisi è dunque emerso che un paziente trattato farmacologicamente in maniera appropriata è sottoposto a terapia farmacologica per un periodo medio annuale pari a circa 63 giorni. Tali periodi di assunzione terapeutica, calcolati considerando tutti i siti colpiti da OA e tutta la popolazione oggetto di analisi (sia maschi che femmine), sono stati pesati per il costo/die delle alternative così come indicato nella Tabella B (materiale supplementare), ipotizzando che la

metà dei pazienti considerati sia sottoposta a un incremento della posologia/die iniziale.

Dall'analisi così realizzata emerge come il costo di gestione appropriata di un paziente affetto da OA, indipendentemente dal sito colpito, considerando i costi delle Liste di trasparenza AIFA e delle alternative farmacologiche, le giornate medie di trattamento e le posologie indicate dal panel di clinici esperti sulla base delle Linee Guida nazionali e internazionali (10), risulta essere pari a €77,79. In particolare, il paracetamolo è il farmaco associato al costo di gestione più basso (€0,35), mentre i FANS sono le alternative associate all'assorbimento di risorse maggiore (€28,31).

### Confronto tra scenari

Dal confronto degli scenari individuati secondo le metodologie descritte è emerso un significativo assorbimento di risorse associato all'utilizzo delle alternative farmacologiche così come descritto dalla pratica clinica corrente. Tale assorbimento è dovuto sia a un periodo di trattamento più lungo



**Fig. 2** - Differenziale di risorse assorbite per la gestione di un paziente affetto da osteoartrite su base annuale (Pratica Clinica vs Linee Guida). COX-2 = ciclossigenasi-2; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.

rispetto a quello individuato nelle Linee Guida, sia al verificarsi di esigenze che implicano un aumento della posologia prescritta o una modifica della terapia prescritta significativamente maggiori rispetto allo scenario che prevede la gestione del paziente affetto da OA secondo i dettami delle Linee Guida nazionali e internazionali.

La Tabella G (materiale supplementare) riporta, infatti, i differenziali in termini di risorse assorbite determinati dal confronto tra i due scenari di riferimento: come è possibile costatare, i pazienti che iniziano la terapia con FANS nella pratica clinica corrente comportano un assorbimento di risorse pari a €363,87 in più rispetto allo stesso paziente gestito facendo riferimento alle Linee Guida nazionali e internazionali. Tale differenziale di risorse si riscontra anche in tutte le altre categorie farmacologiche qui analizzate, sottolineando un maggiore impatto in termini economici per singolo paziente gestito in caso di mancata adesione ai dettami delle Linee Guida nel setting sanitario italiano pari a €1.080,52.

Come si evince dalla Figura 2, vi sono alcune categorie farmacologiche il cui utilizzo nella pratica clinica corrente comporta un aumento significativo di risorse assorbite rispetto allo scenario determinato considerando le Linee Guida, in particolare modo nel caso del ricorso ai farmaci della categoria FANS e oppioidi pesanti.

## Conclusioni

In un contesto, come quello del SSN, caratterizzato da scarsità di risorse disponibili, diventa sempre più rilevante, al fine di informare le scelte di allocazione dei *decision-maker*, la conduzione di analisi economiche che permettano di aiutare le politiche economiche di distribuzione delle risorse mirando all'impiego ottimale delle stesse e alla minimizzazione degli sprechi. In tale scenario, si è assistito negli anni recenti a un trend di uso inappropriato delle risorse che ha interessato anche il settore dell'assistenza sanitaria che riguarda le politiche di gestione dei pazienti affetti da OA. Tale trend, determinato da prescrizioni inappropriate che hanno comportato un allungamento dei tempi di gestione, probabilità di ricadute più alte e necessità di switch terapeutici frequenti, ha determinato un significativo consumo di risorse sanitarie che

avrebbero potuto essere allocate in altri settori dell'assistenza sanitaria, comportando un generale incremento della qualità della vita della popolazione italiana. Nel nostro studio si è confrontato uno scenario basato sull'utilizzo dei farmaci così come descritto dalla pratica clinica italiana con uno scenario basato sull'utilizzo ottimale dei farmaci e determinato dalla migliore interpretazione delle Linee Guida nazionali e internazionali. Dall'analisi condotta è stato determinato un costo di gestione medio annuale di un paziente affetto da OA, a prescindere dal sito colpito e dal sesso, pari a €1.158,31, mentre lo scenario che prevede la gestione farmacologica seguendo i dettami delle principali Linee Guida risulta associato a un costo di erogazione medio della terapia pari a €77,79 con un risparmio medio per paziente trattato di €1.080,52. Il risparmio derivante da quest'analisi può essere interpretato come una stima dell'inappropriatezza prescrittiva relativa alla gestione farmacologica dei pazienti affetti da OA.

Tale risultato, se generalizzato a tutta la popolazione affetta dalla patologia oggetto di analisi in Italia, comporterebbe una significativa riduzione del *burden economico* della OA, permettendo così una riallocazione delle risorse disponibili ad altri settori assistenziali del SSN. Alla luce dei risultati di tale studio, è dunque auspicabile la realizzazione di una politica di sensibilizzazione delle figure professionali che determinano l'erogazione delle terapie farmacologiche dei pazienti affetti da OA che possa contribuire a invertire il trend in crescita delle prescrizioni inappropriate con un conseguente minore impatto sulle risorse disponibili.

Nel nostro studio, basato sull'analisi di Gore et al., sono state individuate forme di risparmio generate dalle infiltrazioni locoregionali (ad esempio mesoterapia) che inducono un effetto *dose sparing* (16,17). Queste ed altre tecniche impiegate nella *real practice* meriterebbero di essere considerate nei percorsi individuali di pazienti che non possono assumere farmaci antidolorifici per via sistemica.

Il presente studio mostra delle limitazioni dovute alla mancanza di evidenze bibliografiche riguardanti l'utilizzo delle alternative farmacologiche oggetto di esame, per cui si è utilizzata come fonte principale per l'analisi lo studio di Gore et al. È dunque auspicabile che ulteriori studi a riguardo siano resi disponibili nel breve periodo al fine di colmare questa

lacuna informativa, in modo da consentire la realizzazione di stime più accurate e che possano informare in maniera più precisa le scelte allocative nell'ambito dell'assistenza sanitaria. Un'ulteriore limitazione della presente analisi si riscontra nell'aver pesato in maniera univoca i valori di prevalenza e incidenza per entrambi i sessi.

### Disclosures

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support: The analysis was developed with the unconditional support of Angelini. The views expressed here are those of the authors and not necessarily those of the funders.

### Bibliografia

- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. [CrossRef](#) [Medline](#)
- Ferreira de Meneses S, Rannou F, Hunter DJ. Osteoarthritis guidelines: barriers to implementation and solutions. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3):170-173. [CrossRef](#) [Medline](#)
- Roseti L, Desando G, Cavallo C, Petretta M, Grigolo B. Articular cartilage regeneration in osteoarthritis. *Cells*. 2019;8(11):1305. [CrossRef](#) [Medline](#)
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759. [CrossRef](#) [Medline](#)
- World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Anthony D, Woolf BP. Burden of major musculoskeletal conditions. 2003. [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Osservatorio Malattie Rare (OMAR). [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Epicercentro ISS. Artriti. Aspetti epidemiologici. [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697-1707. [CrossRef](#) [Medline](#)
- Ariani A, Manara M, Fioravanti A, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo*. 2019;71(S1):5-21. [CrossRef](#) [Medline](#)
- Puig-Junoy J, Ruiz Zamora A. Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):531-541. [CrossRef](#) [Medline](#)
- Ong KL, Runa M, Lau E, Altman RD. Cost-of-illness of knee osteoarthritis: potential cost savings by not undergoing arthroplasty within the first 2 years. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019;11:245-255. [CrossRef](#) [Medline](#)
- PDTA Osteoartrosi-Regione Friuli Venezia Giulia. [Online](#) (data ultimo accesso 25/06/2020)
- Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Analisi organizzativa e di budget dell'introduzione di vedolizumab vs terapie tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: implicazioni economiche nel confronto con adalimumab, infliximab e golimumab. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2017;4(1):88-99. [CrossRef](#)
- Gore M, Sadosky A, Leslie D, Tai KS, Seleznick M. Patterns of therapy switching, augmentation, and discontinuation after initiation of treatment with select medications in patients with osteoarthritis. *Clin Ther*. 2011;33(12):1914-1931. [CrossRef](#) [Medline](#)
- Kocak AO. Intradermal mesotherapy versus systemic therapy in the treatment of musculoskeletal pain: A prospective randomized study. *Am J Emerg Med*. 2019;37(11):2061-2065. [CrossRef](#) [Medline](#)
- Mammucari M, Gatti A, Maggiori S, Bartoletti CA, Sabato AF. Mesotherapy, definition, rationale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(6):682-694. [Medline](#)

# Le tempistiche autorizzative di AIFA: un confronto tra le due commissioni consultive e tecnico-scientifiche succedutesi nel periodo 2015-2020

Paola Raimondo, Giorgio Casilli, Martina Isernia, Dario Lidonnici, Roberto Ravasio, Virginia Ronco, Elena Lanati

Market Access Provider, Milano - Italia

## AIFA time-to-reimbursement: a comparison between the last two committees from 2015 to 2020

**Objective.** To compare the time-to-reimbursement of the last two committees of the Italian Medicines Agency (AIFA), respectively appointed in 2015 and in 2018.

**Methods.** The analysis was run through a specific internal database created by MA-Provider. The database was populated with information regarding European Medicines Agency (EMA) approved new drugs, including each step of the Italian Price and Reimbursement (P&R) process reported in the monthly outcomes of Technical Scientific Committee (CTS) and Price and Reimbursement Committee (CPR) meetings from September 2015 to April 2020.

**Results.** The 2015 and the 2018 committees have reimbursed respectively 39 and 28 drugs by comparing their initial 19 months of activity. Significant differences have been observed in negotiated economic conditions, in particular an increase in the number of drugs with confidential discount (2018-committee: 96.4% vs 2015-committee: 64.1%;  $p = 0.003$ ) and a reduction in the application of Managed Entry Agreements (MEAs) (2018-committee: 10.7% vs 2015-committee: 33.3%;  $p = 0.036$ ). The average duration of the P&R procedure managed by the 2018-committee has increased by 45 days compared to the 2015-committee (287 days vs 242 days;  $p = 0.071$ ) and this trend of delay is associated to the active scientific/economic assessment phase by CTS and CPR (particularly by the latter) and not to administrative phases (e.g. Official Journal publications).

**Conclusions.** The observed differences between committees may be explained by the higher number of oncological and/or innovative drugs assessed by the 2018-committee (regarding the time delay, probably linked to greater difficulties in finding a win-win agreement able to satisfy both AIFA and Pharmaceutical Company).

**Keywords:** AIFA, Drugs access, Price and Reimbursement, Time-to-reimbursement

## Introduzione

Garantire una rapida immissione in commercio dei farmaci costituisce una sfida di primaria importanza che vede coinvolte sia l'agenzia europea dei medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) sia le agenzie competenti di ogni singolo Paese (1).

L'EMA, sulla base di un favorevole profilo di rischio-beneficio, approva un farmaco a livello sovranazionale

europeo, ma non ha competenza in termini di definizione del prezzo e dei regimi di rimborso, ai quali provvederanno, invece, le autorità regolatorie a livello nazionale (2).

Dal momento che, in ogni Paese, le tempistiche di immissione in commercio di un farmaco dipendono da diversi fattori, come, per esempio, la tipologia di procedure di rimborso in essere e/o eventuali vincoli economici di bilancio (3), il processo autorizzativo, inteso come il tempo che trascorre dall'approvazione dell'EMA alla disponibilità del farmaco per i cittadini, è caratterizzato da tempistiche che possono variare, anche sensibilmente, tra Paesi (4). Infatti, secondo quanto pubblicato dal rapporto dell'*European Federation of the Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA) sugli indicatori Patients WAIT riferiti al periodo 2015-2017, l'Italia, in termini di tempo di accesso a un farmaco (misurato come il tempo che intercorre dalla pubblicazione della Gazzetta Ufficiale Europea, GUUE, alla reale disponibilità del farmaco per il paziente), si trova al quattordicesimo posto, con 402 giorni, rispetto alla Germania, che, invece, si posiziona al primo posto, con 119 giorni. Lo stesso rapporto mostra come, confrontando questi dati con quelli del precedente triennio,

**Received:** July 9, 2020

**Accepted:** October 29, 2020

**Published online:** December 14, 2020

### Corresponding author:

Paola Raimondo  
Market Access Provider S.r.l.  
Via Vincenzo Monti 3  
20123, Milano - Italia  
raimondo@maprovider.com

i tempi di accesso in Italia siano, anche se di poco, aumentati da 383 a 402 giorni (4).

In Italia, il processo autorizzativo dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è di competenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed è svolto secondo le modalità e i criteri indicati nella deliberazione CIPE n. 3/2001 (5). Nel processo di determinazione del prezzo e della classe di rimborsabilità dei farmaci, l'AIFA viene supportata dal Comitato Tecnico-Scientifico (CTS) e dal Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) (*breviter* commissioni) (6). Per il dettaglio della procedura negoziale, che, per legge, prevede passaggi (step) sia valutativi che amministrativi, si rimanda a una precedente pubblicazione, condotta con l'obiettivo di stimare le tempistiche medie autorizzative dei farmaci rimborsati in Italia nel periodo 2015-2017 (1). Secondo i risultati di questa precedente analisi, la durata media della procedura negoziale di prezzo e rimborso, dall'apertura della procedura in CTS alla data di pubblicazione della determina di prezzo e rimborso (P&R) in Gazzetta Ufficiale (GU), è stata, su un campione di 85 farmaci, di 258 giorni, di cui 167 giorni per la valutazione delle commissioni CTS e CPR (1). La durata media della procedura autorizzativa ha richiesto tempistiche minori per i farmaci innovativi rispetto a quelli non innovativi (196 vs 272 giorni,  $p = 0,03$ ), mentre i farmaci oncologici-oncoematologici, rispetto a quelli con indicazione per altre aree terapeutiche, hanno determinato tempistiche maggiori (326 vs 234,  $p = 0,0004$ ) (1). Nonostante la differenza non sia statisticamente significativa, ai farmaci orfani è stata associata una maggiore tempistica autorizzativa rispetto a quelli non orfani (280 vs 251,  $p = 0,66$ ) (1).

Costituendo un ampliamento e un aggiornamento della precedente (1), la presente analisi è stata condotta con l'obiettivo principale di confrontare, rispetto alle due ultime commissioni consultive e tecnico scientifiche succedutesi durante l'arco temporale 2015-2020, le tempistiche autorizzative di AIFA, dall'apertura in CTS alla pubblicazione in GU, per i farmaci di nuova registrazione con procedura centralizzata rimborsati in Italia. Sono state, inoltre, (obiettivo secondario) aggiornate e confrontate anno per anno le stime delle tempistiche autorizzative di AIFA dal 2016 al 2019.

## Metodi

### Database

L'analisi delle tempistiche autorizzative di AIFA è stata effettuata grazie alla consultazione di uno specifico database

realizzato *ad hoc* da MA Provider Srl. Il database, costruito in ambiente Microsoft Excel®, è stato popolato con una serie di informazioni riguardanti i farmaci di nuova registrazione (prima indicazione di nuove entità terapeutiche) riportati negli esiti dell'Ufficio Procedure Centralizzate di AIFA da gennaio 2015 ad aprile 2020 (data dell'ultimo aggiornamento del database). Nel database, per ogni farmaco, quando disponibili, sono state tracciate le seguenti informazioni:

- nome commerciale (7)
- principio attivo (7)
- azienda titolare dell'AIC (7)
- data del parere del CHMP (tracciata dal sito dell'EMA) (7)
- data della *Marketing Authorisation* UE (tracciata dal sito dell'EMA) (7)
- data della pubblicazione in GUUE (8)
- data di apertura e di chiusura (parere) del processo valutativo di CTS e CPR (9)
- data di tutte le riunioni effettuate da CTS e CPR (10)
- data della determina AIFA (9)
- data della ratifica dell'accordo da parte del CdA (9)
- data di pubblicazione in GU (9)
- data di efficacia e validità della GU (9)
- indicazione rimborsata e classe di rimborsabilità del farmaco (9)
- se il medicinale è stato collocato nella classe Cnn (9)
- regime di fornitura del farmaco (9)
- se il farmaco ha indicazione per il trattamento di malattie rare (tracciato dal report di *orphanet* contenente la lista dei medicinali per malattie rare in Europa) (11)
- se ha ottenuto lo status di farmaco orfano (tracciato dal sito dell'EMA) (7)
- se ha ottenuto lo status di farmaco innovativo (tracciato dall'elenco AIFA dei farmaci innovativi e dalle rispettive Gazzette Ufficiali) (9,12)
- se, nel processo di valutazione del farmaco, è stato negoziato un *Managed Entry Agreement* (MEA) e quale (9)
- se, nel processo di valutazione del farmaco, è stato negoziato uno sconto confidenziale (9).

### Processo negoziale

L'analisi delle tempistiche autorizzative è stata effettuata suddividendo la procedura negoziale di ogni farmaco in 5 distinti periodi, dove il punto di partenza coincide con l'apertura della procedura in CTS e il punto di conclusione con la pubblicazione della relativa determina in GU. La Figura 1

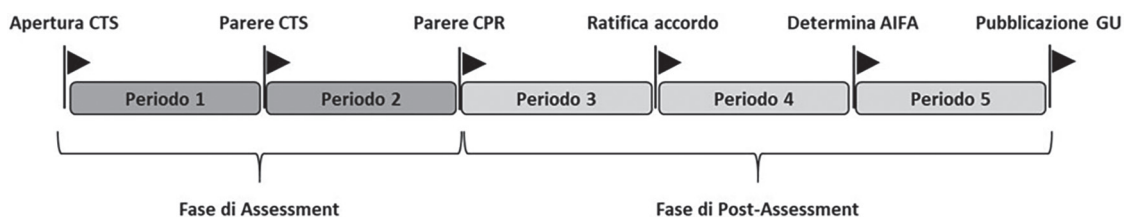


Fig. 1 - Periodi della procedura negoziale.

CTS: Comitato Tecnico-Scientifico; CPR: Comitato Prezzi e Rimborso; AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; GU: Gazzetta Ufficiale.



illustra la successione logico-formale dei 5 periodi. Il periodo 1 copre il tempo che intercorre tra l'apertura della procedura in CTS e il parere della stessa commissione, mentre il successivo periodo 2 riguarda il tempo necessario al CPR per raggiungere l'accordo negoziale. Questi due primi periodi (1-2) determinano la fase di *assessment* (valutazione) di un farmaco. Il periodo 3 determina il tempo necessario al Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA per ratificare l'accordo negoziale, mentre i periodi 4 e 5 coprono, rispettivamente, il tempo necessario per istruire la determina da parte di AIFA e la relativa pubblicazione in GU. Nel loro insieme, questi ultimi 3 periodi (3-5) determinano la fase di *post-assessment* del farmaco, dove le attività di ratifica, istruzione e pubblicazione determinano la tempistica amministrativa del processo negoziale.

Di fatto, la definizione e la successione logico-formale dei 5 periodi riflettono la metodologia adottata nella precedente pubblicazione, escludendo, però, rispetto a quest'ultima, la stima delle tempistiche che intercorrono dalla pubblicazione dell'Autorizzazione In Commercio (AIC) europea in GUUE alla sottomissione del dossier da parte dell'azienda e da quest'ultima all'apertura della pratica in CTS (1). Ciò è stato fatto in quanto, per i farmaci di ultima approvazione, non viene più riportata la data di ricezione della documentazione cartacea da parte di AIFA, rendendo, di fatto, impossibile la corretta stima di queste tempistiche.

### Endpoint primario

L'analisi dell'*endpoint* primario è finalizzata a verificare la presenza di eventuali differenze delle tempistiche autorizzative di AIFA rispetto alle due ultime commissioni consultive e tecnico-scientifiche succedutesi nel periodo 2015-2020. Di fatto, sono state confrontate le tempistiche autorizzative delle commissioni consultive insediate a settembre 2015 e che hanno concluso il loro mandato a settembre 2018 (*breviter* commissione 2015-2018) rispetto a quelle delle commissioni consultive insediate a settembre 2018 e ancora in attività (*breviter* commissione 2018-2020).

Dato che, al momento dell'analisi dei dati, la commissione 2018-2020 era in carica da 19 mesi, al fine di rendere omogeneo il confronto, sono stati considerati anche per la commissione 2015-2018 i primi 19 mesi di attività. Così facendo, per la commissione 2015-2018 sono stati considerati i farmaci la cui procedura in CTS è stata aperta da settembre 2015 e si è conclusa (pubblicazione in GU) entro marzo 2017, mentre, per la commissione 2018-2020, sono stati considerati i farmaci la cui procedura in CTS è stata aperta da ottobre 2018 e si è conclusa (pubblicazione in GU) entro aprile 2020.

L'analisi è riferita ai soli farmaci di nuova registrazione con procedura centralizzata che hanno ottenuto il rimborso in classe A o H.

### Endpoint secondario

La valutazione dell'*endpoint* secondario è riferita, invece, al trend delle tempistiche autorizzative di AIFA nel quadriennio 2016-2019 per i farmaci di nuova registrazione con procedura centralizzata che hanno ottenuto il rimborso in classe A o H.

Per i farmaci che hanno concluso il processo negoziale nel quadriennio, ma la cui apertura in CTS è avvenuta prima del 2016, sono state ricercate a ritroso nel tempo tutte le informazioni necessarie per definire i 5 periodi di analisi. Viceversa, sono stati esclusi dall'analisi tutti i farmaci la cui apertura in CTS è avvenuta nel quadriennio, ma che non hanno concluso il processo negoziale in tale periodo.

### Analisi statistica

I dati riportati nel testo e nelle Tabelle sono presentati come media ( $\pm$  deviazione standard) o come valore percentuale, a seconda dei casi. La significatività delle differenze tra gruppi è stata valutata col *Mann-Whitney test*. I valori con  $p < 0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi.

### Risultati

#### Endpoint primario

Nei rispettivi primi 19 mesi di attività, la commissione 2015-2018 ha autorizzato 39 farmaci, mentre quella 2018-2020 ne ha autorizzati 28. La Tabella I descrive le principali caratteristiche dei farmaci rimborsati. Tra le due commissioni si osserva un aumento delle autorizzazioni per i farmaci oncologici, sebbene la differenza non sia statisticamente significativa (35,7% vs 20,5%;  $p = 0,171$ ). Si registra, invece, un significativo cambiamento delle condizioni negoziali contrattate. Rispetto alla commissione 2015-2018, si evidenziano, per la commissione 2018-2020, un aumento degli sconti negoziali (96,4% vs 64,1%;  $p = 0,003$ ) e una riduzione dei MEA (10,7% vs 33,3%;  $p = 0,036$ ) applicati.

La Tabella II mostra nel dettaglio le tempistiche autorizzative per le due commissioni. Complessivamente (periodo 1-5) la durata della procedura negoziale gestita dalla commissione 2018-2020 è aumentata in media di 45 giorni (+19%) rispetto a quella associata alla commissione 2015-2018 (287 giorni vs 242 giorni;  $p = 0,071$ ). Tale aumento, anche se in parte controbilanciato dalla riduzione delle tempistiche della

**TABELLA I** - Principali caratteristiche dei farmaci rimborsati: commissione 2018-2020 vs commissione 2015-2018

Periodi	Commissione 2018-2020 (n = 28)	Commissione 2015-2018 (n = 39)	p
Classe di rimborso			
– classe A	32,1%	48,7%	0,179
– classe H	67,9%	51,3%	0,179
Malattia rara	42,9%	46,2%	0,789
– di cui farmaco orfano	58,3%	55,6%	0,827
Farmaci oncologici	35,7%	20,5%	0,171
Innovatività	25,0%	15,4%	0,331
Sconto confidenziale	96,4%	64,1%	0,003
MEA	10,7%	33,3%	0,036
Registro monitoraggio	35,7%	30,8%	0,675

TABELLA II - Tempistiche autorizzative: commissione 2018-2020 vs commissione 2015-2018

Periodi	A – Commissione 2018-2020 (n = 28)		B – Commissione 2015-2018 (n = 39)		Differenza A – B	p
	media	ds*	media	ds*		
<b>Periodo 1-5</b>	<b>287</b>	100	<b>242</b>	94	<b>45</b>	0,071
<b>Periodo 1-2</b>	<b>208</b>	101	<b>145</b>	85	<b>63</b>	0,010
Apertura CTS – Parere CTS	33	55	58	72	-25	0,118
Parere CTS – Parere CPR	175	82	87	53	88	<0,001
<b>Periodo 3-5</b>	<b>79</b>	27	<b>97</b>	36	<b>-18</b>	0,024
Parere CPR – CdA	36	23	48	27	-12	0,058
CdA – determina AIFA	28	14	30	13	-2	0,561
Determina AIFA – GU	15	5	19	5	-4	0,002

fase di *post-assessment* (periodo 3-5) (79 vs 97;  $p = 0,024$ ), è determinato da un significativo aumento dei tempi (+63 giorni) assorbiti dalla fase di *assessment* (periodo 1-2) della commissione 2018-2020 (208 giorni vs 145 giorni;  $p = 0,016$ ).

È, infine, interessante notare come, rispetto alla commissione 2015-2018, si siano allungate per la commissione 2018-2020 le tempistiche medie per il parere del CPR (175 giorni vs 87 giorni;  $p < 0,001$ ) e, invece, si siano ridotte quelle per il parere del CTS (33 giorni vs 58 giorni;  $p = 0,118$ ).

#### Endpoint secondario

Dei 298 farmaci presenti nel database, 133 hanno soddisfatto i requisiti per il calcolo dell'*endpoint* secondario. Di questi, 76 (57,1%) sono farmaci rimborsati in classe H e 57 (42,9%) in classe A. I farmaci oncoematologici rappresentano circa un terzo del campione ( $n = 40$ ). Sono 54 (40,6%) i farmaci con indicazione per il trattamento di una malattia

rara, di cui due terzi (66,7%) orfani. A 31 farmaci (23,3%) è stata riconosciuta l'innovatività, di cui oltre la metà (61%) con indicazione per il trattamento di malattie oncologiche. Alla luce delle condizioni negoziali riportate in GU per quasi il 90% dei farmaci ( $n = 117$ ), sono stati negoziati uno sconto confidenziale per le strutture pubbliche e/o un MEA (*payment by results, capping, budget cap, cost sharing, accordo prezzo-volume, ecc.*). Infine, a 56 farmaci (42,1%) è stato applicato un registro di monitoraggio *web-based*.

Nel quadriennio vengono mediamente rimborsati circa 33 farmaci all'anno, con un picco di 49 nel 2017 e un minimo di 24 nel 2016 (Fig. 2). La durata media delle tempistiche autorizzative (periodo 1-5) aumenta nei 4 anni, con un tasso medio annuo del 16,8%, passando da 228 ( $ds \pm 86$ ) giorni nel 2016 a 363 ( $ds \pm 199$ ) giorni nel 2019 ( $p = 0,002$ ) (Tab. III). L'andamento mostra una lieve flessione nel 2018, per, poi, riprendere a salire nel 2019 (Tab. III). Dal momento che le tempistiche associate alla fase di *post-assessment* rimangono

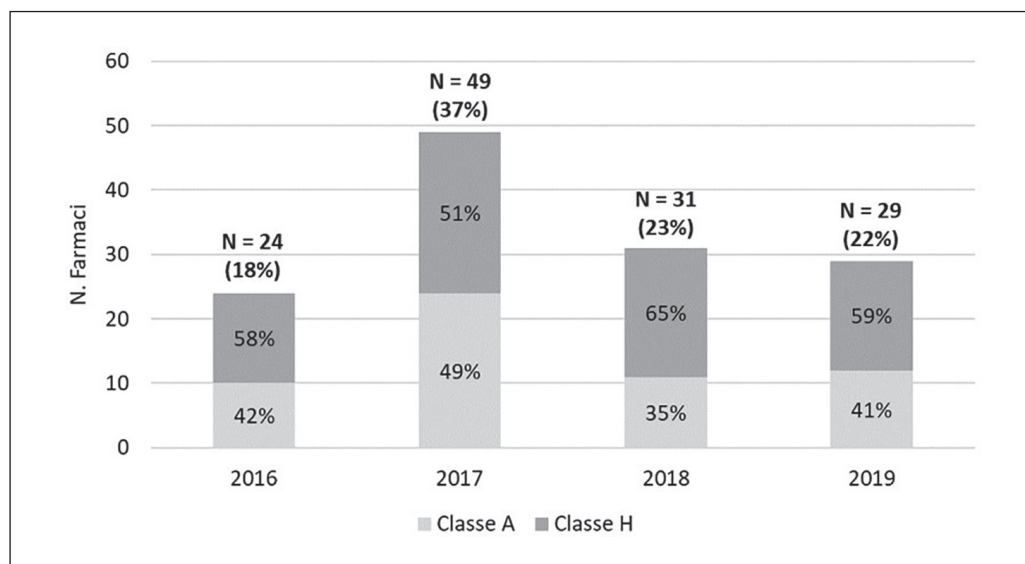


Fig. 2 - Numero dei farmaci di nuova registrazione con procedura centralizzata rimborsati in Italia nel quadriennio 2016-2019.

**TABELLA III** - Durata media del processo di negoziazione dei farmaci di nuova registrazione con procedura centralizzata rimborsati in Italia nel quadriennio 2016-2019

Periodi	2016	2017	2018	2019
	(24 farmaci)	(49 farmaci)	(31 farmaci)	(29 farmaci)
<b>Periodo 1-5</b>				
- media	228	293	274	363
- dev. std.	±86	±167	±81	±199
<b>Periodo 1-2 (assessment)</b>				
- media	139	200	169	281
- dev. std.	±73	±160	±78	±188
<b>Periodo 3-5 (post-assessment)</b>				
- media	89	94	104	82
- dev. std.	±29	±37	±50	±33

**TABELLA IV** - Durata media del processo di negoziazione in CTS e CPR dei farmaci di nuova registrazione con procedura centralizzata rimborsati in Italia nel quadriennio 2016-2019

Periodi	2016	2017	2018	2019
	(24 farmaci)	(49 farmaci)	(31 farmaci)	(29 farmaci)
<b>CTS (periodo 1)</b>				
- media	51	96	30	48
- dev. std.	±58	±147	±55	±127
<b>CPR (periodo 2)</b>				
- media	88	103	139	233
- dev. std.	±58	±65	±70	±147

quasi invariate nei quattro anni, l'aumento del tempo assorbito dalla procedura autorizzativa è determinato esclusivamente dalla fase di *assessment*. Quest'ultima, infatti, mostra un tasso medio di crescita annuo del 24,6%, passando da 139 (ds±73) giorni nel 2016 a 281 (ds±188) giorni nel 2019 ( $p = 0,001$ ) (Tab. III).

Scomponendo, infine, la fase di *assessment* in funzione dei tempi assorbiti dal CTS (periodo 1) e dal CPR (periodo 2), si osserva come sia quest'ultimo ad aver determinato l'allungamento delle tempistiche autorizzative (Tab. IV). Infatti, dagli 88 giorni del 2016 si passa ai 233 giorni del 2019 (tasso medio annuo del 38,3%). Invece, i tempi associati al CTS, salvo un picco nel 2017, rimangono quasi invariati.

## Discussione

Come già indicato nel testo, il presente lavoro costituisce un ampliamento e un aggiornamento di una precedente analisi pubblicata nel 2018, anch'essa finalizzata a esaminare le tempistiche autorizzative di AIFA (1).

In questa sede, a differenza di quanto fatto precedentemente, si è cercato, con tutti i limiti del caso, di confrontare le tempistiche autorizzative di AIFA associate alle due ultime commissioni consultive e tecnico-scientifiche succedutesi durante l'arco temporale 2015-2020. La commissione 2018-2020 ha evidenziato un aumento di 45 giorni ( $p = 0,071$ ) del processo negoziale rispetto alla commissione 2015-2018. Tale differenza è spiegata principalmente dal maggiore tempo assorbito dalla fase di *assessment*, caratterizzata da un incremento di 63 giorni (208 giorni vs 145 giorni;  $p = 0,016$ ). Inoltre, se si focalizza l'attenzione sui due periodi che compongono la fase di *assessment*, si può notare come sia aumentato il divario tra i tempi assorbiti da CTS e CPR 2018-2020 rispetto a quelli assorbiti da CTS e CPR 2015-2018. Per questi ultimi, la differenza era di 29 giorni, a fronte di una attività del CPR di 87 giorni e del CTS di 58 giorni, mentre, per la commissione 2018-2020, la differenza tra tempi assorbiti da CPR (175 giorni) e CTS (33 giorni) aumenta a 142 giorni. Questa significativa differenza potrebbe trovare parte della sua spiegazione nella crescita percentuale del numero di farmaci oncologici e/o innovativi sul totale dei farmaci rimborsati dalla commissione 2018-2020 rispetto alla commissione 2015-2018. Parte dell'aumento delle tempistiche autorizzative potrebbe essere determinato anche da una maggiore difficoltà di trovare un accordo negoziale in grado di soddisfare, da una parte, il contenimento dei costi promosso da AIFA e, dall'altra, il ritorno dell'investimento economico in ricerca e sviluppo promosso dalle aziende farmaceutiche. Questa maggiore difficoltà nel trovare un accordo negoziale può essere letta alla luce di un maggiore ricorso agli sconti negoziali rispetto ai MEA da parte della commissione 2018-2020, che, probabilmente, ha preferito promuovere una politica di sconti ex-ante piuttosto che di sconti ex-post e potenziali come i MEA. In tale scenario, potrebbe, però, avvenire che le scontistiche richieste dalla commissione siano superiori al margine di trattativa che l'azienda farmaceutica capogruppo concede all'affiliata italiana, innescando una serie di lunghi colloqui intra-gruppo e di vari appuntamenti in CPR, allungando, di conseguenza, le tempistiche negoziali.

L'analisi secondaria mostra, nel quadriennio, un costante trend di crescita del tempo medio del processo di negoziazione, che passa da 228 giorni nel 2016 a 363 giorni nel 2019. La fase di *post-assessment* (periodo 3-5), dal momento che è caratterizzata da attività di natura amministrativa (ratifica dell'accordo negoziale e pubblicazione della determina), non mostra particolari scostamenti nel quadriennio, mentre l'aumento delle tempistiche è da attribuirsi alla fase di *assessment*, vale a dire alla fase in cui vengono svolte le attività valutative e negoziali da parte del CTS prima e del CPR poi. Realisticamente, l'aumento di queste tempistiche dovrebbe essere correlato alla crescente complessità dello scenario che CTS e CPR si trovano a fronteggiare; uno scenario caratterizzato da nuove terapie che arrivano sul mercato, dalla valutazione del loro corretto *place in therapy*, dalla valutazione della presenza o meno di un valore terapeutico aggiunto oppure dall'eccessiva distanza tra prezzo proposto dall'azienda farmaceutica in relazione al valore terapeutico attribuito al farmaco (13). Se così fosse, tutti questi elementi che determinano la complessità dello scenario dovrebbero agire simultaneamente sull'aumento delle tempistiche negoziali; in

realtà, ciò sembrerebbe avvenire solo in parte. Infatti, se si focalizza l'attenzione sulle tempistiche assorbite mediamente nei 4 anni dal CTS e dal CPR, si osserva come solo quest'ultimo sia caratterizzato da un costante aumento (tasso medio annuo del 38,3%), quasi a sottintendere che sia principalmente la crescente complessità del processo di definizione dell'accordo sul prezzo e/o sulle condizioni generali di rimborso dei farmaci tra AIFA e le aziende farmaceutiche ad allungare le tempistiche autorizzative.

I risultati dell'analisi qui proposta devono essere letti alla luce di alcune osservazioni. Le tempistiche autorizzative, come indicato nella sezione Metodi, sono state calcolate in riferimento alla successione di 5 periodi, dall'apertura della procedura in CTS (periodo 1) alla pubblicazione della relativa determina in GU (periodo 5). A differenza della precedente pubblicazione, non è stato volutamente considerato, nell'analisi, il tempo che intercorre dalla data di pubblicazione della GUUE, successiva al parere favorevole del CHMP, alla data di apertura della procedura in CTS, perché, attualmente, non è più possibile tracciare la data di sottomissione della domanda di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda farmaceutica. Senza questa informazione, il tempo che intercorre tra pubblicazione in GUUE e apertura in CTS potrebbe risentire di bias non rilevabili, dovuti a specifiche scelte o a ritardi delle stesse aziende farmaceutiche nel sottomettere la domanda di P&R.

Dal momento che, dalle fonti informative utilizzate, non è stato possibile identificare eventuali periodi in cui il processo di *assessment* è stato momentaneamente sospeso da parte del CTS o del CPR, in attesa di ricevere informazioni dall'azienda farmaceutica oppure per richiesta della stessa, è stato assunto che i tempi che intercorrono tra i primi due periodi fossero interamente attribuiti a CTS e CPR. Questa scelta potrebbe aver aumentato la stima delle tempistiche a carico di AIFA, ma, nell'ipotesi che tale bias si possa presentare per ogni farmaco esaminato, si ritiene che tale errore di fatto non modificherebbe il *trend* di aumento delle tempistiche autorizzative osservate nel quadriennio e i risultati del confronto tra le commissioni attuali e precedenti.

L'analisi degli andamenti temporali potrebbe essere, inoltre, influenzata da elementi straordinari come, per esempio, la sospensione delle attività di CTS e CPR nel 2018 a causa della nomina e dell'insediamento delle nuove commissioni oppure, ancora, la mancanza del Presidente del CdA per un periodo di circa 5 mesi tra novembre 2016 e marzo 2017.

Infine, da un punto di vista esclusivamente metodologico, il non aver potuto includere nell'analisi il differenziale tra prezzo negoziato e prezzo richiesto potrebbe aver escluso un importante parametro per spiegare la variabilità e l'aumento dei tempi assorbiti dal CPR.

## Conclusioni

La sfida che fronteggia AIFA è riuscire a coniugare innovazione e sostenibilità, garantendo ai cittadini farmaci innovativi, valutandone contestualmente l'efficacia terapeutica e il

rapporto costo/beneficio (14,15). Questa attività richiede un investimento di tempo che si è cercato di misurare in questa sede. Analizzare ogni periodo di una procedura lunga e complessa, come quella che porta alla rimborsabilità di un farmaco, ha permesso di mettere in evidenza quali attività specifiche determinino, in maniera più o meno significativa, variazioni sulla durata del processo stesso.

Si ritiene, infine, che tali misurazioni siano utili a tutti gli attori del SSN, ad AIFA per efficientare il processo di autorizzazione, alle aziende farmaceutiche per pianificare le proprie strategie di accesso al mercato, alle strutture ospedaliere e ai cittadini per essere consapevoli delle tempistiche di disponibilità di un nuovo farmaco.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

- Lidonnici D, Ronco V, Isernia M, et al. Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: analisi delle tempistiche di valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2018;1-9. DOI: [CrossRef](#)
- European Commission. Authorisation procedures – The centralised procedure. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- European Medicines Agency (EMA). Il sistema normativo europeo per i medicinali. Un approccio unitario alla regolamentazione dei medicinali in tutta l'Unione Europea. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- European Federation of the Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) Patient W.A.I.T. Indicator 2018 survey. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Negoziazione e rimborsabilità. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- Data G, Mariani P. Market Access nel settore Healthcare. Strategie, attori, attività e processi. Franco Angeli. 2015:130.
- European Medicines Agency (EMA). [Online](#)
- Gazzetta Ufficiale Europea. [Online](#)
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- Orphanet Report Series. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci innovativi. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- Health Industry. Sistemi sanitari e Market Access. Un dialogo difficile. SICS Editore. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Approfondimento sui Registri di Monitoraggio. [Online](#) (Data ultimo accesso: maggio 2020).
- Morina M, Canti G, Damele F, et al. Nuovi criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*. 2018;10:11-14.

# Mental health economics: the Netherlands experience

Aileen Murphy<sup>1</sup>, Thea van Asselt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Economics, Cork University Business School, University College Cork, Cork - Ireland

<sup>2</sup>Department of Epidemiology and Department of Health Sciences, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen - The Netherlands

Over the last 30 years there has been significant progress in economic evaluations in the mental health area. Two reviews conducted in the late 1990s, undertaken by Cabasés (1) and Evers et al (2), and a subsequent review by Roberts et al (3), were disparaging. Authors found that most mental health care interventions either had not been evaluated or were poorly evaluated (1,2). Issues highlighted ranged from incomplete costs, poor quality econometric analyses and segregation of cost and health outcome information (3).

In conducting economic evaluations in the mental health field, researchers and analysts are faced with several challenges, including narrow perspectives, small sample sizes and short follow-up periods (4).

Evers et al (2) point to issues with generating evidence, many of which are affiliated with employing randomised controlled trials in the mental health area; the time horizons employed in trials/studies; transferability of results from trial settings, etc. As a result experts have urged researchers and analysts to carefully consider the choice of patient outcome, patient heterogeneity and statistical uncertainty in their data (5).

Over time the use of decision analytical modelling has also increased in the field of mental health. Good quality modelling can offer practical support for some of the aforementioned concerns (6,7). It allows for synthesis of data from a variety of sources, extrapolation of information beyond trial endpoints and capturing heterogeneity across different patient groups/scenarios (8,9). All of these are often necessary when interventions/policies are new and long-term evidence is scarce, as is often the case in the mental health field.

Since these reviews, the quality and quantity of economic evaluations in the mental health field have been improving, the latter often driven by governments' concerns about rising health care expenditure. Such trends are experienced in

many jurisdictions where there is a strong tradition of economic evaluations in mental health including the UK, the USA, Australia and the Netherlands.

In 2016, the Dutch National Health Care Institute issued updated guidelines for performing economic evaluations in health care (10), replacing the earlier guidelines from 2006. Although the guidelines are mostly tailored to appraisals of drugs for reimbursement decisions, Dutch health economists tend to apply them as much as possible for all types of health care interventions, and in all fields, including mental health. The guidelines state, among other things, that the time horizon for an economic evaluation should be lifetime if possible, and outcome measures used should include Quality-Adjusted Life Years (QALYs), preferably measured using EuroQoL-5D (11). In the mental health care setting, it can be a challenge to follow these guidelines. Compared to many other clinical fields, it may prove more difficult to find evidence for efficacy of interventions in the long term, because there is less of a culture of large clinical trials. Also, the EuroQoL-5D, although its psychometric properties are in itself adequate (12), is not commonly considered a sufficiently sensitive instrument to capture the effects of mental health care interventions (13,14).

Another challenge for performing economic evaluations in mental health care was posed by a shift in the Dutch health care system in 2015. For the conduct of economic evaluations, this transition, which partly entailed decentralization, hampers comparison of recent and historical data. Also, information about resource use is more dispersed than before and unit prices may vary substantially throughout the country.

Nevertheless, Dutch health economists through the years have demonstrated that performing state-of-the-art economic evaluations in the field of mental health care is feasible and does provide useful information for decision makers. Here we present focus contents of "Mental Health Economics: the Netherlands experience" showcase the quality and breadth of applied health economics in the region.

The breadth of topics addressed is already visible at first glance. The first article is on setting a research agenda for evaluating psychosocial interventions in the youth sector, followed by an article on psychomotor therapy in the rehabilitation of chronic pain patients. The third article is on improving the physical health of mentally ill patients, whereas the last article concerns the typical Dutch phenomenon of mental health professionals who are based within general practice, the so-called GP-MHPs.

The general impression emerging from these studies is that cost-effectiveness is still sometimes hard to demonstrate

Received: July 6, 2020

Accepted: July 8, 2020

Published online: December 14, 2020

## Corresponding author:

Thea van Asselt

Department of Epidemiology and Department of Health Sciences  
University Medical Center Groningen

University of Groningen

Groningen - The Netherlands

a.d.i.van.asselt@umcg.nl

because of factors such as suboptimal responsiveness of outcome measures used, small sample size, limited follow-up and substantial drop-out. These persistent issues are not unique for the Dutch situation, but they could be, at least partly, related to the field of mental health research. Nevertheless, this should not discourage health economists from performing high-quality economic evaluations. Hopefully, increased attention for mental health globally will also further improve the conditions for economic evaluations in this area.

---

## References

1. Cabasés JM. The cost of mental health services. Prospects for future research. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 1997;6:199-208.
2. Evers S, Van Wijk A, Ament A. Economic evaluation of mental health care interventions. A review. *Health Econ.* 1997;6:161-177.
3. Roberts E, Cumming J, Nelson K. A review of economic evaluations of community mental health care. *Med Care Res Rev.* 2005;62:503-543. doi: 10.1177/1077558705279307.
4. Byford S, McCrone P, Barrett B. Developments in the quantity and quality of economic evaluations in mental health. *Curr Opin Psychiatr.* 2003;16:703-707.
5. Hoch JS, Dewa CS. Lessons from trial-based cost-effectiveness analyses of mental health interventions. *Pharmacoeconomics.* 2007;25:807-816.
6. Brennan A, Akehurst R. Modelling in health economic evaluation. *Pharmacoeconomics.* 2000;17:445-459.
7. Evers S, Salvador-Carulla L, Halsteinli V, McDaid D. Implementing mental health economic evaluation evidence: building a bridge between theory and practice. *J Ment Health.* 2007;16:223-241. doi: 10.1080/09638230701279881.
8. Sheldon TA. Problems of using modelling in the economic evaluation of health care. *Health Econ.* 1996;5:1-11.
9. Drummond M, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
10. Dutch Healthcare Institute. Guideline for economic evaluations in Healthcare. Diemen, 2016. <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2016/06/16/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcare>. Accessed June 15, 2020.
11. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011 Dec;20:1727-1736.
12. Mulhern B, Mukuria C, Barkham M, et al. Using generic preference-based measures in mental health: psychometric validity of the EQ-5D and SF-6D. *Br J Psychiatry.* 2014 Sep;205:236-243. doi: 10.1192/bjp.bp.112.122283. [Epub 2014 May 22].
13. Brazier J, Connell J, Papaioannou D, et al. A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technol Assess.* 2014;18:1-188. doi: 10.3310/hta18340.
14. Connell J, O'Cathain A, Brazier J. Measuring quality of life in mental health: are we asking the right questions? *Soc Sci Med.* 2014;120:12-20. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.08.026. [Epub 2014 Aug 20].

# Towards standardization of economic evaluation research in the youth psychosocial care sector: A broad consultation in the Netherlands

Silvia M.A.A. Evers<sup>1,2</sup>, Carmen D. Dirksen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Service Research, Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Maastricht University, Maastricht - The Netherlands

<sup>2</sup>Centre for Economic Evaluation and Machine Learning, Trimbos Institute, Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht - The Netherlands

<sup>3</sup>Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Maastricht University Medical Center, Maastricht University, Maastricht - The Netherlands

## ABSTRACT

**Introduction:** Stakeholders are increasingly interested in the societal impact of psychosocial interventions in the youth sector, in terms of costs and quality of life, as well as in outcomes research. The aim of this broad consultation was to reach consensus regarding the steps to be undertaken to set a research agenda for the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) programme.

**Methods:** The broad consultation consisted of an eight-step procedure, including the conceptualization of a consultation document consisting of a scoping review of (mainly) international opinion/methodological literature and an inventory of existing Dutch guidelines and manuals for economic evaluation, a written consultation procedure among a broad range of stakeholders, and a consultation meeting with these stakeholders.

**Results:** In total 21 documents were included in the scoping review. A total of 24 stakeholders participated in the written consultation procedure and 14 stakeholders during the consultation meeting. The methodological issues and challenges, which were ranked in the top 5 by the stakeholders, are (i) outcome measurement, (ii) outcome identification, (iii) cost valuation, (iv) outcome valuation, and (v) time horizon/analytical approach. The existing guidelines and manuals provided guidance for some, but not all, issues and challenges.

**Discussion and Conclusion:** This broad consultation has contributed to a research agenda for the ZonMw programme, which will in the long run lead to the standardization of economic evaluations in this sector in the Netherlands and methodological improvement of economic evaluations in the Dutch youth sector.

**Keywords:** Adolescence, Adolescent psychiatry, Cost-benefit analysis, Expert opinions, Quality of life, Review

## Introduction

Stakeholders are increasingly interested in the societal impact of psychosocial interventions in the youth sector, in terms of costs and quality of life (QoL), as well as in outcomes research. As a result, increasing attention is being focused on economic evaluation studies in the youth sector. Not only is

there an increasing interest in economic evaluations in the youth sector, but these economic evaluations are increasingly being conducted from a societal perspective (1,2). This means that these economic evaluations are performed from a broad perspective, in which the analyst considers all costs and effects that flow from the intervention, regardless of who experiences these (3).

However, methods and instruments which are used in economic evaluations have mainly been developed for somatic (health) care and moreover for an adult population using (a more narrow) health care perspective, making it challenging to perform economic evaluations in the youth sector. The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) programme, working effectively in the youth sector, initiated a consultation to set a research agenda, which will contribute to further methodological development of health economic methods in the youth sector and the standardization of economic evaluations in this sector in the Netherlands. The definition of the youth sector, in line with this research programme, in this consultation

Received: July 16, 2020

Accepted: October 28, 2020

Published online: December 14, 2020

### Corresponding author:

Silvia M.A.A. Evers  
Department of Health Service Research,  
Care and Public Health Research Institute (CAPHRI)  
Maastricht University  
Maastricht - The Netherlands  
s.evers@maastrichtuniversity.nl

encompassed psychosocial care for children and youngsters, more specifically following (current) Dutch sectors: mental health care in youth, local preventive youth care policy, and/or clients on the cutting edge between indicated youth care/mental health in youth/youths with a mild intellectual disability. This implies that issues and considerations specifically related to economic evaluations of somatic care in youth, such as hospital care, were not the focus of this broad consultation. The term ‘youth’ is used for both children and adolescents. The aim of this broad consultation was to reach consensus regarding the steps to be undertaken to set a research agenda for the ZonMw programme, which will contribute to further methodological development of health economic methods in the youth sector and the standardization of economic evaluations in this sector in the Netherlands.

**Methods**

In order to reach this aim, an eight-step approach has been undertaken (see Fig. 1). This eight-step approach was chosen as it allows an interactive triangulation between scientific literature, health economics guidelines, and the experience of health economists and other stakeholders in psychosocial youth care. The approach has been consolidated in a research proposal, which has been reviewed and approved by the ZonMw programme working effectively in the youth sector. This ZonMw programme is organized into six consortia aiming at the condensation of interventions regarding youth on six themes, namely: (i) social skills/insecurity/resilience; (ii) anxiety, depression, dysthymic problems, and other internalizing behavioural problems; (iii) boisterous behaviour and attention deficit hyperactivity disorder

(ADHD); (iv) externalizing behavioural problems/disorders; (v) parenting uncertainty – prevention and mild problems; (vi) severe problems with parenting/multiproblem families.

First, a rapid/scoping review was performed regarding methodological issues and (practical) challenges for economic evaluation research in the youth sector. A scoping review focuses on a much broader field, in comparison to a systematic review, and maps the key concepts, theories, sources, and knowledge gaps within a certain (research) area (4). In our case, the scoping review aims at providing an inventory of potential problem areas for which (further) standardization or further research is needed for economic evaluations in Youth Psychosocial Care Sector in the Netherlands. Apart from published literature, conference proceedings, abstracts, and relevant presentations were included. The review focused mainly on opinion, methodological and tutorial-like papers and did not include empirical studies (i.e. economic evaluations performed in the field of youth research). Search terms for retrieving potentially relevant papers were: challenges, issues, methods/methodological, considerations, problems AND youth, children, infants, youngsters, paediatric AND costs, cost-effectiveness, economic evaluation, QoL, Quality-Adjusted Life Years (QALY). Furthermore, references of the identified papers were checked for additional papers. The issues that were retrieved from the literature search were complemented with suggestions provided by members of the consortia during an earlier meeting. Methodological issues and (practical) challenges were categorized by the framing aspects of an economic evaluation (perspective, time horizon, analytical approach, outcomes, costs, type of economic evaluation, and target population). The framing aspects outcomes and costs were further categorized into:



**Fig. 1** - Steps undertaken in the broad consultation.



identification, measurement, and valuation. The issues and considerations that were retrieved from the literature were not judged for their relevance; we merely collected, classified, and tabulated them.

Second, an inventory and substantive study was performed looking at existing Dutch guidelines, manuals, and instruments (such as resource use measurement instruments, utility questionnaires in Dutch) for economic evaluation research. For this step, an internet search was combined with the consultation of the health economic expert in the Netherlands. The aim of this inventory was to reveal – if any and if so – which methodological issues and challenges, identified in the first step, were already addressed in the existing Dutch guidelines, manuals, and instruments for economic evaluation research.

Third, a written consultation among Dutch stakeholders was held. For this purpose, a consultation document was conceptualized, which (i) gave a systematic overview of the methodological issues identified and (practical) challenges for economic evaluation research in the youth sector and (ii) if and how these issues are addressed in existing Dutch guidelines, manuals, and instruments for economic evaluation research. The consultation document was sent to the so-called ‘performing stakeholders’, consisting of researchers who carry out economic evaluation research in the youth sector. We included health economic evaluation experts, members of consortia on Youth research, Dutch knowledge institutes, the National Health Care Institute (ZiNL), and organizations for professionals in the field of health technology assessment/economic evaluation research, such as the Dutch/Flemish Organisation of Health Economics (VGE) and the Dutch Society for Health Technology Assessment (NVTAG).

In the written consultation, the stakeholders were individually asked to give an overall impression of the consultation document by means of a survey. In this survey we asked them to suggest additional methodological issues and (practical) challenges for economic evaluation research in the youth sector; suggest additional existing Dutch guidelines and manuals for economic evaluation research, suggest additional literature, which is relevant for the scoping review (for Step 1); prioritize methodological issues and (practical) challenges for economic evaluation research in the youth sector in order of importance (rank a maximum of the 10 most important methodological issues and challenges, including any additional ones suggested by the stakeholder themselves); suggest possible (procedural) solutions for the methodological issues and challenges which are included in the top 10 – these suggestions might include adapting the existing guidelines (including adding module(s) to the existing guidelines), adapting existing sets of instruments, suggestions for additional research, etc. Stakeholders were asked for consent to expose their names.

Fourth, the most relevant methodological issues and challenges for economic evaluation research in the youth sector were identified based on the rankings of the stakeholders. Issues that were ranked most important were assigned 10 points; least important issues were assigned 1 point. If, for example, only three issues were ranked, a maximum of 3 points was assigned to the most important issue. The issues were subsequently clustered into the framing aspects.

Furthermore, based on feedback from the respondents, the consultation document was then adapted accordingly.

Fifth, the adapted consultation document was discussed in a final consultation meeting. The purpose of this meeting was to further prioritize the steps to be taken in order to come to a standardization of economic evaluation research for the youth sector. Next to the ‘performing’ stakeholders, also ‘using’ stakeholders were invited to this consultation meeting. The ‘using’ stakeholders are those who will use the results of economic evaluation research for (research) policy and practice, for example, at a national, municipal, or institutional level. They are the ones who can stipulate the conditions and the methods of economic evaluation research in the field of youth research and consisted of umbrella organizations for practice; umbrella organizations for schools and education; umbrella organizations for the municipalities and provinces; the Ministry of Health, Welfare and Sport; the Ministry of Education, Culture and Science; the Ministry of Social Affairs and Employment; and the Ministry of Security and Justice. Following this consultation meeting the final report was drafted (5).

## Results

### *Results of rapid review*

For the review we included 23 publications (6-28). A detailed listing of the methodological issues and (practical) challenges for economic evaluation research in the youth sector, categorized by the framing aspects, can be found in supplementary materials (see supplementary table 1). Results are summarized below and organized according to the framing aspects.

Although most seem to agree on the *perspective* which, in principle, should be the broad societal perspective, the distribution of costs and effects over different stakeholders should receive more explicit attention. Furthermore, taking a societal perspective raises the challenge of identifying and measuring the broad range of resources used and outcomes, as well as the potential danger of double-counting costs and consequences.

Although it is recognized that the *time horizon* should be long enough to capture all downstream costs and benefits over time, most economic evaluations in the youth sector have applied a short time horizon, reasons being that stakeholders may request a swift answer, resources may be limited, there may be a limited time horizon in the call for proposals, and limited possibilities for a valid long-term follow-up due to a high nonresponse. As a consequence, there is a lack of data available which can be used as input for long-term modelling studies, and there is the danger of forecasts being unreliable. Furthermore, due to the many transitions that a youngster goes through over time, it may also be difficult to establish whether there is still a causal relationship between the original intervention and (positive) effects over time.

Regarding the measurement of resource use and the valuation of *costs*, it is mentioned that there is no standard available for identifying the broad range of services and types of resources that might be relevant for the analysis. Instruments for measuring resource use in youth are either lacking

or based on instruments developed for adults and have not been properly validated for use in youth. Furthermore, it can be difficult and time-consuming to gain access to existing databases or registries, and self-reported measures may suffer from recall bias and raise the question whether data from youngsters themselves, proxy reports, or multiple informants should be used for analysis. Finally, it is noted that no (Dutch) standardized unit costs are available, nor is there a standardized method for calculating costs, which fall in sectors other than health care, such as social services, education/school services, and criminal justice.

With respect to *outcome(s)* in economic evaluation in the youth sector, it is put forward that the scope of relevant (targeted and non-targeted) outcomes may be difficult to determine, and that each stakeholder may focus on different desired outcomes. Consequently, it is unclear which type of economic evaluation should be the standard. Moreover, in a cost-utility analysis (CUA), QALY of the youngsters (based on preference-based measures like the EuroQoL-5 dimensions EQ-5D) do not capture outcomes beyond health, nor do QALYs include benefits gained by other persons, for example, parents, family, or other stakeholders. This raises the question of what the appropriate unit of analysis is – should this be the youngster, their family, or broader? In a cost-effectiveness analysis (CEA), the focus is on one target (natural) outcome and this may be too narrow to capture all relevant (targeted and non-targeted) outcomes. In a cost-consequence analysis (CCA), the incremental cost-effectiveness ratios based on different outcomes may point to different interventions being cost-effective. In a cost-benefit analysis (CBA), both the selection and conversion of outcomes to money were considered problematic.

Much of the literature (see supplementary table 1, available as supplementary material) focused on the problems and challenges in the measurement of health and (health-related) QoL in youth. In general, there is a lack of validated (preference-based) QoL instruments specifically developed for youth, and if available, more research should be dedicated to establishing the feasibility and measurement properties of these instruments.

Adapting adult measurements for use in youth research may be questionable, as the concept and relevant dimensions of health/QoL, especially in children, are likely to differ from those in adults, and may even be age-dependent. Furthermore, children at various ages have difficulties understanding and reporting their health/QoL, due to limited cognitive abilities and linguistic skills, in comparison with adults.

Although it is generally agreed that QoL is subjective, and that a QoL instrument should reflect the perspective of the child, proxy reports of health/QoL may be necessary to replace or complement the self-reports of children. However, proxy reports of a child's health or QoL may be confounded by the proxy's own value system and how the proxy (or others in the family) is affected by the child's condition. Furthermore, proxy reports may be problematic due to weak agreement between child and proxy (e.g. parent and child) or between different proxy respondents (father or mother), the latter raising the question who the appropriate proxy is. If, in addition to the QoL measurement of children, the QoL is also measured for people who are close to the child, for example,

the parents, then generally this is done without consideration that there is a QoL trade-off (i.e. utility interdependence) between family members.

With respect to valuation of outcomes, there is a lack of valuation sets specifically developed for youth in order to construct utility scores. Existing valuation sets based on adults' preferences may not be appropriate for reflecting the experiences of children and adolescents. Health state valuations performed by children themselves raise similar problems as in health/QoL measurement, due to children's limited cognitive and linguistic abilities. In addition, children may have a different attitude towards risk or may have difficulty comprehending the concept of time, or the possibility of death. Alternatively, proxy valuations can be used. However, proxy valuations raise the same issue as mentioned earlier in regard to the health/QoL measurement, with respect to who the appropriate proxy is, weak agreement between the child's and proxy valuations, and confounding due to the proxy's own value system and utility interdependence, the latter also being influenced by the perspective of the proxy.

Finally, the youth population is heterogeneous with respect to age, ethnicity and cause of the problem (behaviour)/condition, which may impact the results of economic evaluations. Also, there may be problems in gaining access to youth.

### **Existing guidelines, manuals, and instruments**

For this consultation the following guidelines, manuals and instruments for economic evaluation were studied:

- Bouwmans CAM, Schawo SJ, Jansen DEMC, Vermeulen KM, Reijneveld SA, Hakkaart-van Roijen L. Handleiding Vragenlijst Intensieve Jeugdzorg: Zorggebruik en productieverlies. Erasmus Universiteit Rotterdam, 2012 (29);
- Bouwmans C, Schawo S., Hakkaart-van Roijen L. Handleiding Vragenlijst TiC-P voor kinderen. Rotterdam: iMTA, Erasmus Universiteit Rotterdam, 2012 (14);
- Delwel, GO. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen' Op 1 december 2008 vastgesteld en uitgebracht aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. College voor zorgverzekeringen, 2008 (30);
- Drost R, Paulus A, Ruwaard D, Evers S. Handleiding intersectorale kosten en baten van (preventieve) interventies. Universiteit Maastricht, 2014 (31);
- Romijn G, Renes G. Algemene leidraad voor maatschappelijke kosten-batenanalyse. Den Haag: Centraal Planbureau/Planbureau voor de Leefomgeving, 2013 (32);
- Pomp M, Schoemaker CG, Polder JJ. Themarapport Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV). Op weg naar maatschappelijke kosten-baten analyses voor preventie en zorg. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2014 (33);
- EQ-5D-Y instrument (Dutch version). [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org) (34,35);
- Zorginstituut Nederland. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Zorginstituut Nederland, 2015 (36);

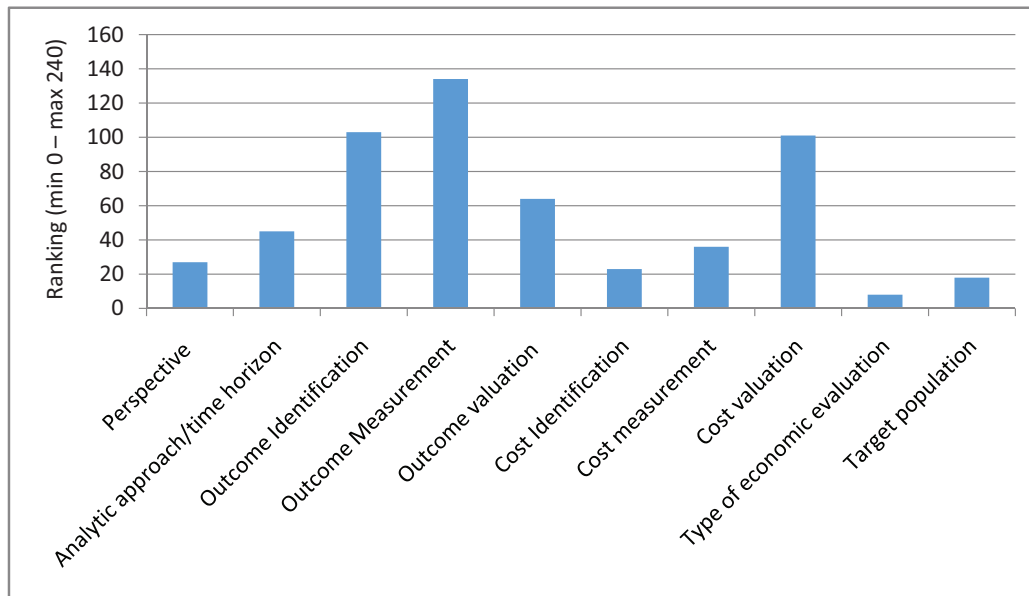


Fig. 2 - Prioritization of topics.

- Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Zorginstituut Nederland, 2015 (37).

Overall, very few methodological problems are solved in the existing Dutch guidelines and manuals, especially if we focus on the target population of this consultation, that is, youngsters. Some of the guidance documents touch upon some similar issues as in the scoping review, albeit mostly without providing any concrete solutions or alternatives.

### Written and final consultation

The consultation document was sent out to 34 ‘performing’ stakeholders, including the two organizations for professionals in the field of health technology assessment/economic evaluation research. In addition, the document was sent to the six consortia. Consortia leaders were asked to forward the consultation document to the consortia members and ‘using’ stakeholders. Nineteen feedback forms were received from 24 stakeholders. Respondents consisted of 13 researchers in the field of health economics/health technology assessment, 5 knowledge institutes, and the Dutch/Flemish Health Economics Association. Results of the ranking procedure are presented in Figure 2. In case all 24 respondents would have placed a topic as the most important in their top 10, this topic would have received the value 240 in Figure 2.

In order of importance, the topics were: outcome measurement, outcome identification, cost valuation, outcome valuation, time horizon/analytical approach, cost measurement, perspective, cost identification, target group, and type of economic evaluation. Remarkably, outcome identification, outcome measurement, and outcome valuation all ranked in the top five. This confirms the findings of the review, in which many issues and considerations related to these topics were put forward. Cost valuation and time horizon/analytical approach were also among the five most important topics.

A few suggestions for other methodological papers and instruments were made. Some additional issues were also put forward. One was directed at the possibility of transferring economic evaluations from other jurisdictions to the Netherlands. It was also noted that attention should be paid to design issues, as a randomized design is not always attainable in the youth sector (25). In case of alternative designs, like observational studies, one should be aware of potential biases. In relation to this, the potential use and validity of ‘routine outcome measurements’ (ROM), databases, and registries for economic evaluations were put forward. Some issues were not directly related to economic evaluation, but to the choice of working mechanisms and moderators of interventions and programmes under evaluation.

### Discussion

The objective of the broad consultation procedure was to reach consensus regarding the steps to be undertaken towards further methodological development and the standardization of economic evaluations in the youth sector. In order to reach this objective a systematic approach was chosen, which included a scoping review of the international opinion/methodological literature and an inventory of existing Dutch guidelines/manuals for economic evaluation. On two occasions, stakeholders had the possibility to provide their input, that is, in the written consultation 24 stakeholders gave their input and 14 stakeholders participated in the consultation meeting.

This broad consultation resulted in a clear ranking of the methodological issues which were regarded as being most important for the further development of economic evaluation in the youth sector. The issues ranked in the top 5 by the stakeholders are: (i) outcome measurement, (ii) outcome identification, (iii) cost valuation, (iv) outcome valuation, and (v) time horizon/analytical approach. Existing Dutch guidelines and manuals provide guidance for some, but not all,

issues and challenges. For the outcome side of the economic evaluation, normative questions have been posed such as: What is the goal of psychosocial care for youth that the outcome(s) in economic evaluations should comply with, and whose values count when obtaining preference weights for the outcome? Furthermore, respondents urged that they are in need of instruments specifically developed for youth to perform economic evaluations, such as instruments for measuring costs, preference-based instruments for measuring QoL (utilities), and cost prices (e.g. for interventions, education, social care, and police/justice). With respect to other methodological challenges, stakeholders generally agreed that the overall guidelines should be applied to the youth sector.

To our current knowledge this is (inter)nationally the first broad consultation identifying methodological challenges and providing the groundwork for the standardization of economic evaluations in the youth sector. This broad consultation has several strengths. First, we included a large group of (academic) experts from different backgrounds. Second, this consultation was based on a systematic approach, in which the authors were transparent about each step undertaken. Third, during the scoping review and the consultation, we deliberately took a non-normative approach, meaning that all issues were included during the scoping review and during the consultation, without judging or selecting the issues according to their relevance.

Although overall the stakeholders considered the consultation document to be complete, transparent, detailed, consistent, useful, and interesting, some limitations of this work were also put forward and need to be considered. First, during the inventory of existing guidelines/manuals for economic evaluation, we included materials only from the Netherlands, as this consultation focuses on the Dutch situation. As was mentioned during the written consultation, a systematic analysis of the international guidelines for economic evaluation might reveal additional ideas and solutions, which are not reflected in the Dutch documents. In relation to this, consulting the broader international literature, outside the scope of economic evaluations, was recommended, for potential guidance and 'best practices' with respect to some methodological issues, such as proxy measurement. Second, although we included a large diversity of experts, not all relevant stakeholders were present during the broad consultation. For example, we did not include children and their parents as stakeholders in the broad consultation. In addition, during this consultation we received input mainly from the first group of stakeholders – the 'performing' stakeholders (academic researchers, members of the six consortia, and knowledge institutes), while the 'using' stakeholders (umbrella organizations from practice, school, and the government) did not attend the broad consultation. Third, although the aim of the broad consultation was to reach consensus regarding steps to take towards the standardization of economic evaluations in the youth sector, there was no time to complete a full consensus procedure, which should be done, for example, by means of several Delphi rounds. In this broad consultation, we completed only one round (exploration of issues and ranking in the written consultation procedure and

discussion in the stakeholders meeting). Nevertheless, we obtained a clear prioritization of issues, which serves as guidance for further actions. Based on this, further research is commissioned by the ZonMw leading to an overview of QoL and cost questionnaires in children (38) and a database of instruments and factsheets on economic evaluation at the Netherlands Youth Institute (39).

## Acknowledgments

The authors would like to thank the stakeholders for their valuable input and feedback, both during the written consultation as well as during the stakeholder consultation meeting. Additionally, several colleagues gave much-appreciated input during consultation meetings. A special word of thanks to the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) programme 'Effectief werken in de jeugdsector' for commissioning this consultation and to the members of the six consortia, which have been established under this programme.

## Disclosures

Conflict of interest: Authors disclose no conflict of interest.

Financial support: Financial support for this study was granted by the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) programme 'Effectief werken in de jeugdsector'.

## References

1. Drost RMWA, Paulus ATG, Evers SMAA. Five pillars for societal perspective. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(2):72-74.
2. Drost RMWA, van der Putten IM, Ruwaard D, Evers SMAA, Paulus ATG. Conceptualizations of the societal perspective within economic evaluations: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(2):251-260.
3. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press 1996.
4. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-473.
5. Dirksen CD, Evers SMAA. Broad consultation as part of the standardization of economic evaluation research in the youth sector. Maastricht: Maastricht University 2016.
6. Coghill D, Danckaerts M, Sonuga-Barke E, Sergeant J; ADHD European Guidelines Group. Practitioner review: quality of life in child mental health - conceptual challenges and practical choices. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50(5):544-561.
7. Dirksen CD, Evers SMAA, Joore M. *Notitie Economisch evaluatieonderzoek binnen het programma jeugd*. Maastricht: academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht 2007.
8. Dirksen CD. *Kosteneffectiviteit van jeugdzorg*. ZonMw, 21 April 2015.
9. Drost RM, Paulus AT, Ruwaard D, Evers SM. Inter-sectoral costs and benefits of mental health prevention: towards a new classification scheme. *J Ment Health Policy Econ*. 2013;16(4):179-186.
10. Drotar D. Validating measures of pediatric health status, functional status, and health-related quality of life: key methodological challenges and strategies. *Ambul Pediatr*. 2004;4(4):358-364.
11. Evers S. *Kosteneffectiviteit voor interventies in de jeugdgezondheidszorg: resultaten en methodologische uitdagingen*. Rotterdam: National Congres Volksgezondheid 2015.

12. Frick KD, Ma S. Overcoming challenges for the economic evaluation of investments in children's health. *Acad Pediatr*. 2009;9(3):136-137.
13. Griebisch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics*. 2005;115(5):E600-E614.
14. Bouwmans CAM, Schawo SJ, Hakkaart-van Roijen L. Handleiding Vragenlijst TiC-P voor kinderen. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, iMTA 2012.
15. Homer JF, Drummond MF, French MT. Economic evaluation of adolescent addiction programs: methodologic challenges and recommendations. *J Adolesc Health*. 2008;43(6):529-539.
16. Kilian R, Losert C, Lark AL, McDaid D, Knapp M. Cost-effectiveness analysis in child and adolescent mental health problems: an updated review of literature. *Int J Ment Health Promot*. 2010;12:45-57.
17. Knapp M. Economic evaluations and interventions for children and adolescents with mental health problems. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(1):3-25.
18. Knapp M, Evans-Lacko S. Health economics. In: Thapar A, et al. *Rutter's child and adolescent psychiatry*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell 2015.
19. Koot HM. Challenges in child and adolescent quality of life research. *Acta Paediatrica*. 2002;91(3):265-266.
20. Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value Health*. 2004;7(1):79-92.
21. Pal DK. Quality of life assessment in children: a review of conceptual and methodological issues in multidimensional health status measures. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50(4):391-396.
22. Petrou S. Methodological issues raised by preference-based approaches to measuring the health status of children. *Health Economics*. 2003;12(8):697-702.
23. Prosser LA, Hammit JK, Keren R. Measuring health preferences for use in cost-utility and cost-benefit analyses of interventions in children - theoretical and methodological considerations. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(9):713-726.
24. Thorn JC, Coast J, Cohen D, et al. Resource-use measurement based on patient recall: issues and challenges for economic evaluation. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):155-161.
25. Ungar WJ. Challenges in health state valuation in paediatric economic evaluation are QALYs contraindicated? *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):641-652.
26. Wallander JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurement in children and adolescents: issues, instruments, and applications. *J Clin Psychol*. 2001;57(4):571-585.
27. Woolderink M, Lynch FL, van Asselt AD, et al. Methodological considerations in service use assessment for children and youth with mental health conditions; issues for economic evaluation. *Adm Policy Ment Health*. 2015;42(3):296-308.
28. Zavala SK, French MT, Henderson CE, Alberga L, Rowe C, Liddle HA. Guidelines and challenges for estimating the economic costs and benefits of adolescent substance abuse treatments. *J Subst Abuse Treat*. 2005;29(3):191-205.
29. Bouwmans CAM, Schawo SJ, Jansen DEMC, Vermeulen K, Reijneveld M, Hakkaart-van Roijen L. Handleiding Vragenlijst Intensieve Jeugdzorg: Zorggebruik en productieverlies. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam 2012.
30. Delwel GO. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen' Op 1 december 2008 vastgesteld en uitgebracht aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Delwel: College voor zorgverzekeringen 2008.
31. Drost R, Paulus ATG, Ruwaard D, Evers SMMA. Handleiding intersectorale kosten en baten van (preventieve) interventies. Maastricht: Universiteit Maastricht 2014.
32. Romijn G, Renes G. Algemene leidraad voor maatschappelijke kosten-batenanalyse. Den Haag: Centraal Planbureau/Planbureau voor de Leefomgeving 2013.
33. Pomp M, Schoemaker CG, Polder JJ. Themarapport Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV). Op weg naar maatschappelijke kosten-baten analyses voor preventie en zorg. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2014.
34. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res*. 2010;19(6):887-897.
35. Wille N, Badia X, Bonsel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886.
36. Zorginstituut Nederland. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: Zorginstituut Nederland 2015.
37. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: Zorginstituut Nederland 2015.
38. Mierau JO, Kann-Weedage D, Hoekstra PJ, et al. Assessing quality of life in psychosocial and mental health disorders in children: a comprehensive overview and appraisal of generic health related quality of life measures. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):329.
39. Netherlands Youth Institute. <https://www.nji.nl/nl/Kennis/Dossier/Effectieve-jeugdhulp/Kosteneffectiviteit>.

# Cost-effectiveness of adding psychomotor therapy to a multidisciplinary rehabilitation program for chronic pain

Lia C.C. van der Maas<sup>1,4</sup>, Judith E. Bosmans<sup>5</sup>, Maurits W. van Tulder<sup>5</sup>, Thomas W.J. Janssen<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Human Movement and Education Division, University of Applied Sciences Windesheim, Zwolle - The Netherlands

<sup>2</sup>Reade, Centre of Rehabilitation and Rheumatology, Amsterdam - The Netherlands

<sup>3</sup>Reade, Amsterdam Rehabilitation Research Center, Amsterdam - The Netherlands

<sup>4</sup>Amsterdam Movement Sciences, Faculty of Behavioural and Movement Sciences, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam - The Netherlands

<sup>5</sup>Department of Health Sciences, Faculty of Science, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam - The Netherlands

## ABSTRACT

**Introduction:** This study assesses the cost-effectiveness (CE) of a multidisciplinary pain rehabilitation program (treatment as usual [TAU]) with and without psychomotor therapy (PMT) for chronic pain patients.

**Methods:** Chronic pain patients were assigned to TAU + PMT or TAU using cluster randomization. Clinical outcomes measured were health-related quality of life (HRQOL), pain-related disability, and quality-adjusted life years (QALYs). Costs were measured from a societal perspective. Multiple imputation was used for missing data. Uncertainty surrounding incremental CE ratios was estimated using bootstrapping and presented in CE planes and CE acceptability curves.

**Results:** Ninety-four chronic pain patients (n = 49 TAU + PMT and n = 45 TAU) were included. There were no significant differences in HRQOL, Pain Disability Index, and QALYs between TAU + PMT and TAU. Direct costs in TAU + PMT were significantly higher than in TAU (mean difference €3327, 95% confidence interval [CI] 1329; 5506). However, total societal costs in TAU + PMT were not significantly higher than in TAU (mean difference €642, 95% CI -3323; 4373). CE analyses showed that TAU + PMT was not cost-effective in comparison with TAU.

**Conclusions:** Adding PMT to a multidisciplinary pain rehabilitation program is not considered cost-effective in comparison with a multidisciplinary pain rehabilitation program alone. The results of this study should be interpreted with caution because of the small sample size and high drop-out rate.

**Keywords:** Chronic pain, Cost-effectiveness, Multidisciplinary rehabilitation, Psychomotor therapy

## Introduction

Chronic pain occurs in 19% of European adults and seriously impacts a patient's employment status, psychological health, and social well-being (1). Furthermore, the economic burden of chronic pain is considerable, with the major cost driver associated with productivity losses (2). In the Netherlands, it was estimated that approximately 10,000 patients per year receive a disability allowance because of

chronic pain (3). The most prevalent body locations of chronic pain are lower back (21.3%), shoulder (15.1%), and neck (14.3%) (4), which may explain why most cost-effectiveness (CE) studies among chronic pain patients evaluated interventions for chronic low back pain (5). The total societal costs of chronic back pain alone for the Dutch society were estimated at €3.5 billion in 2007 of which 88% was due to lost productivity costs (6). Although lost productivity costs are the largest cost driver, costs due to increased healthcare utilization are also enormous (7). In the USA, it was estimated that chronic pain generates healthcare costs in the range of 70 billion dollars per year due to visits to general practitioners and orthopedic specialists, medication, surgery, nondrug treatment (e.g., massage, physical therapy, acupuncture), and treatment at specialized pain clinics (8). These costs exceed the combined costs of treating patients with coronary artery disease, cancer, and AIDS (7).

Standard treatment in most rehabilitation centers in the Netherlands consists of multidisciplinary pain programs, based on the biopsychosocial model. This biopsychosocial model is a widely accepted model of the understanding of

**Received:** February 12, 2020

**Accepted:** July 06, 2020

**Published online:** December 14, 2020

### Corresponding author:

Lia C.C. van der Maas  
PMT Amstelveen  
Nijenburg 2F, 1081 GG Amsterdam - The Netherlands  
lia@pmtamstelveen.nl



chronic pain (9), in which chronic pain is considered a complex and dynamic interaction between physiological, psychological, and social factors. The main goals of multidisciplinary treatment programs are to decrease disability due to chronic pain and improve health-related quality of life (HRQOL). Although these programs seem to have positive outcomes on HRQOL and disability in the short term, the effects are not always sustained in the long term (10) and the costs of these programs are high (8).

Adding a component aimed at developing body awareness might improve the clinical outcomes of multidisciplinary programs (11-17). Psychomotor therapy (PMT) is an experience-based treatment that incorporates body awareness as a primary target of intervention (18). By improving body awareness, patients learn to use body signals, other than just pain-related signals, to determine in what physical and mental state they are (19). Being aware of the relation between physical and mental states in different contexts may lead to a better understanding of this bodily information, thereby increasing confidence in one's body and oneself (20,21), which in turn may increase HRQOL and decrease disability.

In a previous study, a randomized controlled trial (RCT) was performed to evaluate a multidisciplinary rehabilitation program with and without PMT (22). PMT was found to be an effective addition to a multidisciplinary program on depression, catastrophizing, and body awareness (22). The aim of the current study was to assess the CE of this multidisciplinary rehabilitation program with and without PMT for chronic pain patients.

## Methods

### *Design and participants*

This CE evaluation was conducted alongside an RCT with an intervention period of 3 months and a follow-up of 12 months, performed in the Netherlands between November 2007 and July 2011 (22). All patients were referred by general practitioners, pain specialists, or medical specialists for chronic pain treatment to Reade, Centre for Rehabilitation and Rheumatology in Amsterdam. Cluster randomization was used to assign groups of four to six patients to a multidisciplinary program without PMT (treatment as usual; TAU) or a multidisciplinary program with additional group PMT (TAU + PMT). A staff member not involved in the treatment performed randomization according to a "biased coin" design (23) for 20 treatment groups, 10 groups for each condition. The results of the biased coin procedure were put in 20 sequentially numbered sealed envelopes. The logistic planner of treatment opened a sealed envelope to know if the group would or would not receive PMT. Approval for this research was obtained from the Medical Ethics Review Committee of the VU University Medical Centre in Amsterdam.

### *Intervention*

TAU consisted of a multidisciplinary rehabilitation program containing relaxation (6 × 1.5 hours), graded activity (33 × 1 hour), rational-emotive therapy (9 × 1 hour, 6 × 1.5 hours),

occupational therapy (6 × 1.5 hours), chronic pain education (3 × 1.5 hours), sports (10 × 1 hour), partner education (3 × 1.5 hours), coaching (4 × 1 hour), and start and closing sessions (1 hour each). The aim of the treatment was to learn how to cope with the pain, not reducing the pain. This group treatment was offered 3 days per week for 12 weeks, with a total duration of 94 hours. Two follow-up group sessions (1.5 hours) were offered after 3 and 6 months.

PMT consisted of 10 group sessions of 1.5 hours in addition to the multidisciplinary rehabilitation program described above. PMT is a therapy based on experience of participants. Movement, body-oriented techniques, and verbal reflection on self-experiences are used to explore behaviors, feelings, and thoughts (18). In the PMT group we focused on two main topics: body experience, and interaction and communication. First, the patients learn to be aware of different physical sensations that increase body awareness, for example, exercises in which patients make contact with other people or with different materials. Second, patients learn to interpret signals without negative thoughts and concomitant feelings, which decreases catastrophizing, for example, focusing only on the internal body sensations and describing them in a more distant and objective manner and/or normalizing feelings that patients have in a specific context. Third, patients learn to use this information from the body to act accordingly, thereby increasing self-efficacy, for example, communicating about what you feel, your boundaries, and asking for help in miscellaneous exercises (24).

Patients in both treatment conditions were urged to stop all other treatments, except medication. Patients who were still working at the time treatment started were given the advice to take sick leave from work during the multidisciplinary treatment. This advice was given because 3 days of treatment on top of work would have cost too much energy, physically and mentally, for most of these patients, which might even provoke more pain complaints.

### *Clinical outcome measures*

The primary clinical outcome measures were HRQOL and pain-related disability. HRQOL was measured by the RAND-36 (Dutch version) (25). It comprises 36 items covering eight dimensions of health, which can be summarized into a physical summary score and a mental summary score. Both scores are linearly converted to a scale from 0 (poor health) to 100 (excellent health), with higher scores indicating higher quality of life.

Pain-related disability was measured by the Pain Disability Index (PDI) (26) (Dutch version by Pain Management and Research Centre, University Hospital Maastricht, 1999). PDI is a 7-item self-report measure of pain-related disability, rated on an 11-point scale. Higher scores indicate more pain-related disability.

The EuroQol (EQ-5D-3L) (27) was used to calculate quality-adjusted life years (QALYs). We used the Dutch tariff (28) to convert EQ-5D health states to utilities. Utilities reflect preferences for different health states anchored at 0 (death) and 1 (full health). QALYs were calculated by multiplying the utility of a health state by the time spent in this health state. Transitions between health states were linearly interpolated.

The maximum number of QALYs to be experienced over 15 months is 1.25, that is, the equivalent of 15 months (1.25 years) spent in full health.

### Cost measures

Cost data were collected at baseline, posttreatment (12 weeks), and at 6, 9, and 15 months follow-up. Physician and therapist (complementary or allied healthcare) visits, medication use, medical aids (e.g., wheelchair, walking stick, neck collar, wrist brace, etc.), and absenteeism from paid work were measured using self-completed cost diaries.

Intervention costs were calculated using compliance information. When a patient was 100% compliant, intervention costs of TAU were 94 hours  $\times$  €110 = €10,340 and of TAU + PMT 109 hours  $\times$  €110 = €11,990. One hour of rehabilitation treatment was valued at €110 (29).

Costs of productivity losses were estimated using the friction cost method (FCM), which assumes that sick workers are replaced after a certain period of time (friction period used was 154 days) (29). Average productivity costs per working hour according to age and sex were used to estimate the costs of absenteeism (29). Healthcare utilization was valued using Dutch standard costs (29). Costs of medical aids and costs of visits to complementary therapists were based on prices from suppliers of medical aids and the therapists themselves, respectively. Medication was valued using prices of the Royal Dutch society for Pharmacy, the G-standard (Z-index, The Hague, The Netherlands, 2006). The index year for this study was 2009.

### Statistical analyses

The economic evaluation was performed according to the intention-to-treat principle. Multiple imputation (MI) according to the Multivariate Imputation by Chained Equations (MICE) algorithm was used to impute missing cost and effect data with SPSS 20.0 (IBM Corporation). Using predictive mean matching (PMM), 20 imputed data sets were generated, each of which was analyzed separately. Effect and cost estimates from the 20 complete data sets were pooled using Rubin's rules (30). Seemingly unrelated regression was used to estimate cost and effect differences adjusted for covariates between the groups while accounting for potential correlation between costs and outcomes (31). The analyses were corrected for baseline differences between treatment groups in age, gender, pain duration, and pain diagnosis (neck, localized pain, and generalized pain). Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated by dividing the difference in total costs between TAU + PMT and TAU by the difference in clinical effects. Nonparametric bootstrapping with 5,000 replications was used to estimate 95% confidence intervals around cost differences and the uncertainty surrounding the ICER and cost-utility ratio (32). The bootstrapped cost-effect pairs were graphically represented on CE planes (33). Cost-effectiveness acceptability (CEA) curves were also estimated, showing the probability that PMT + TAU is cost-effective compared to TAU for a range of ceiling ratios. The ceiling ratio is the amount of money society is willing to pay to gain one extra unit of effect (34).

## Results

During the inclusion period, 114 patients were referred for group treatment, of whom 94 gave informed consent. Forty-five of these 94 were randomized to TAU and 49 to TAU + PMT. At baseline, there were statistically significant differences between the two treatment groups in age, gender, pain duration, and pain diagnosis (Tab. I). All effect and cost analyses were corrected for these baseline differences.

**TABLE I** - Baseline characteristics of the patients randomized to TAU and PMT

	TAU (n = 45)	TAU + PMT (n = 49)
<b>Women (%)</b>	71.1	91.8
<b>Age (mean, SD)</b>	45.4 (11.1)	38.6 (11.1)
<b>Nationality (Dutch%)</b>	73.3	81.6
<b>Marital status (%)</b>		
Married/living together	44.5	49.0
Single	28.9	38.8
Divorced	13.3	4.1
Other	13.3	8.1
<b>Education level* (%)</b>		
Low	17.8	20.4
Middle	42.2	30.6
High	37.7	49.0
Unknown	2.2	0
<b>Paid work (yes%)</b>	13.3	16.3
<b>Pain diagnoses (%)</b>		
Generalized pain**	24.5	16.3
Localized pain***	57.7	44.9
Neck pain	17.8	38.8
<b>Pain duration (%)</b>		
3 to 12 months	4.4	4.1
1 to 2 years	8.9	32.7
2 to 5 years	31.1	28.6
>5 years	55.6	34.7
<b>Pain intensity<sup>†</sup> (NRS 0-10) (mean, SD)</b>	5.78 (1.73)	5.51 (1.76)
<b>EuroQol utility (mean, SD)</b>	0.48 (0.31)	0.51 (0.27)
<b>RAND-36, mental component (mean, SD)</b>	39.59 (12.29)	39.89 (10.45)
<b>RAND-36, physical component (mean, SD)</b>	31.51 (7.17)	32.42 (6.72)
<b>Pain disability (mean, SD)</b>	40.48 (9.89)	40.36 (8.81)

NRS = numeric rating scale; PMT = psychomotor therapy; SD = standard deviation; TAU = treatment as usual.

\*Educational level is based on the Dutch school system, where low education is primary school and lower vocational education, middle is mediocre vocational education and higher secondary education, and high is higher vocational education and university.

\*\*Including fibromyalgia.

\*\*\*Including (low) back pain, pain in upper extremities, and joint pain.

<sup>†</sup>Average of least and usual pain.



Complete cost and effect data were available for 18 (40%) of the patients in the TAU group and 19 (39%) of the patients in the TAU + PMT group. Reasons for loss to follow-up were unknown in 57% (TAU 53%; PMT 60%) of the cases. Reasons that patients did mention were other priorities (n = 8), pregnancy (n = 5), relapse (n = 4), discontinued treatment (n = 3), and moved away (n = 1). At baseline, patients without complete cost and effect data had more pain, a lower score on the physical component of HRQOL, and were more frequently non-Dutch than patients with complete cost and effect data.

**Compliance with the intervention**

Twenty-four percent of the TAU patients were 100% compliant with the intervention. Mean compliance was 93%, with a minimum of 54%. Although none of the patients in TAU + PMT was 100% compliant, 33% of the patients was 100% compliant with PMT. Mean compliance in TAU + PMT was 92% with a range of 78% to 99%.

**Clinical outcomes**

Clinical outcomes are presented in Table II. After 15 months, there were no statistically significant differences in PDI, in physical and mental components of HRQOL, and in QALYs.

**TABLE II - Multiple imputed pooled clinical outcomes over 15 months**

Outcome measure	TAU + PMT Mean (SE)	TAU Mean (SE)	Corrected Difference Mean (95% CI)
ΔRAND-36, PCS	4.66 (1.01)	2.33 (1.08)	2.02 (-1.42; 5.46)
ΔRAND-36, MCS	3.79 (1.59)	4.98 (1.85)	-1.58 (-6.32; 3.17)
ΔPDI	-5.75 (1.19)	-7.77 (1.68)	-1.91 (-6.07; 2.24)
QALY	0.69 (0.04)	0.68 (0.04)	-0.01 (-0.12; 0.09)

CI = confidence interval; MCS = mental component summary score of the RAND-36; PCS = physical component summary score of the RAND-36; PDI = Pain Disability Index; PMT = psychomotor therapy; QALY = quality-adjusted life year; SE = standard error; TAU = treatment as usual.

**Costs**

Table III shows that the difference in total societal costs between treatment groups (€642) was not very large in relation to the mean total societal costs in the two groups (€31,537 for TAU and €31,888 for TAU + PMT). The main driver of the total societal costs was costs of absenteeism, which were €2,685 lower in TAU + PMT in comparison with those of TAU. However, this difference was not statistically significant (95% confidence interval [CI] -6175; 751). All healthcare costs were higher in the TAU + PMT group than in the TAU group, with statistically significant differences in medication costs (mean difference €343, 95% CI 183; 626) and intervention costs (mean difference €1,388, 95% CI 1108; 1670). This difference in intervention costs was due to the costs of additional PMT; 10 sessions of 1.5 hours results in 15 hours of rehabilitation treatment extra that costs €110 per hour,

resulting in a total cost of adding PMT to the multidisciplinary treatment of €1,650.

**TABLE III - Multiple imputed pooled costs over 15 months**

Costs	TAU + PMT Mean (SE)	TAU Mean (SE)	Corrected Difference Mean (95% CI)
Absenteeism	11802 (997)	15396 (1950)	-2685 (-6175; 751)
Healthcare utilization	8077 (772)	6517 (642)	1590 (-347; 3770)
Intervention costs	11065 (93)	9637 (136)	1388 (1108; 1670)
Medical aids	99 (24)	94 (26)	5 (-72; 73)
Medication	494 (78)	243 (50)	343 (183; 626)
Total healthcare costs*	19735 (788)	16492 (661)	3327 (1329; 5506)
Total societal costs	31537 (1108)	31888 (1946)	642 (-3323; 4373)

CI = confidence interval; PMT = psychomotor therapy; SE = standard error; TAU = treatment as usual.

\*Total healthcare costs = direct costs.

**Cost-effectiveness**

The results of the CE and cost-utility analyses are presented in Table IV. The ICER for improvement in the physical component of HRQOL (RAND-36 physical component summary score of the RAND-36 [PCS]) at 15 months was 318, meaning that one point extra improvement on the RAND-36 PCS in the TAU + PMT group costs €318 more in comparison with the TAU group.

The CE plane (Fig. 1) shows that the majority of the cost-effect pairs is located in the NE (TAU + PMT is more effective and more expensive than TAU) quadrant (57%), which means that adding PMT to TAU was more effective but also more expensive. However, the CE plane also confirms that differences in costs and effects were not statistically significantly different between groups. The CEA curve in Figure 2 shows that at a ceiling ratio of €0 per point improvement on the physical component of HRQOL, the probability that TAU + PMT is cost-effective in comparison with TAU was 37%. At a ceiling ratio of €1,000 this probability increases to 70%. At an even higher ceiling ratio of €3,000 or more this probability increased to approximately 83% (Fig. 2).

The difference in QALYs after 15 months between the treatment groups was very small, leading to a large ICER. The ICER indicates that a loss of 1 QALY in the TAU + PMT group costs €64,200 more in comparison with the TAU group. At a ceiling ratio of €0 per point of improvement on the QALY, the probability that TAU + PMT is cost-effective in comparison with TAU was 37%. At higher ceiling ratios this probability decreased a little to 34%.

The ICER for PDI and the mental component of HRQOL suggested that adding PMT to the multidisciplinary program was more expensive and less effective than the multidisciplinary treatment alone.



TABLE IV - Results of cost-effectiveness and cost-utility analyses

	Cost difference Mean (95% CI)	Effect difference Mean (95% CI)	ICER	Distribution CE plane			
				NE (%)	SE (%)	SW (%)	NW (%)
<b>Corrected*</b>							
RAND-36, PCS	642 (-3323; 4373)	2.02 (-1.42; 5.46)	318	57	30	5	9
RAND-36, MCS	642 (-3323; 4373)	-1.58 (-6.32; 3.17)	-406	18	9	26	47
PDI	642 (-3323; 4373)	-1.91 (-6.07; 2.24)	-336	12	6	29	53
QALY	642 (-3323; 4373)	-0.01 (-0.12; 0.09)	-64200	26	12	22	39

CI = confidence interval; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; MCS = mental component summary score of the RAND-36; NE = TAU + PMT is more effective and more expensive than TAU; NW = TAU + PMT is less effective and more expensive than TAU; PCS = physical component summary score of the RAND-36; PDI = Pain Disability Index; PMT = psychomotor therapy; QALY = quality-adjusted life year; SE = TAU + PMT is more effective and less expensive than TAU; SW = TAU + PMT is less effective and less expensive than TAU; TAU = treatment as usual.

\*Adjusted for baseline significant differences between groups on gender, age, pain duration, and pain diagnosis.

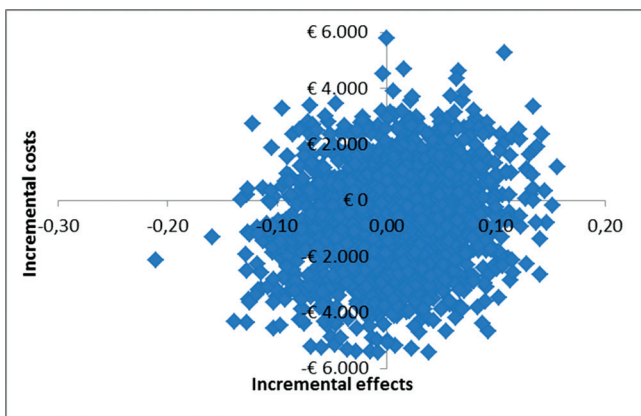


Fig. 1 - Cost-effectiveness (CE) plane of the physical component of health-related quality of life (HRQOL).

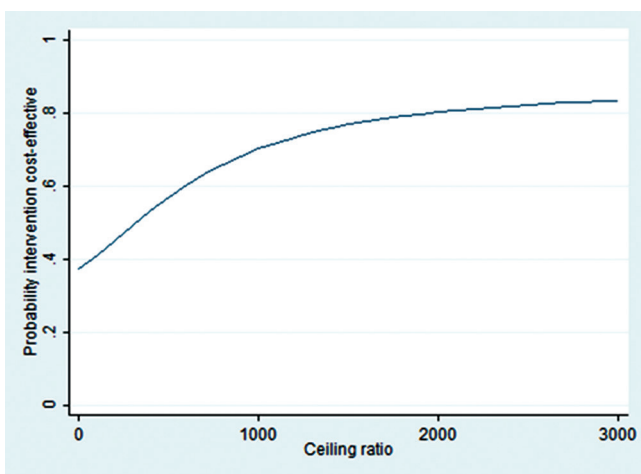


Fig. 2 - Cost-effectiveness acceptability curve of the physical component of health-related quality of life (HRQOL).

### Discussion

The results show that there were no statistically significant differences in HRQOL and pain-related disability between TAU + PMT and TAU patients. Total societal costs were higher in the TAU + PMT group than in the TAU group, but this difference was not statistically significant. CE analyses showed that TAU + PMT was not cost-effective in comparison with TAU for QALY, PDI, and HRQOL.

Healthcare costs were higher in the TAU + PMT group than in the TAU group, partly because of the higher intervention costs, but also because medication costs were higher in the TAU + PMT group than in the TAU group. In the TAU + PMT group, more patients took more than three different types of medication, and medication was more expensive compared to the TAU group. This might suggest that patients in the TAU + PMT group experienced more severe complaints and complaints other than pain. However, pain intensity at baseline was not statistically significantly different between the groups. Also, at baseline, the number of patients that reported other complaints or disease was not statistically significantly different between the two treatment groups. The severity of these other complaints or diseases reported did not seem to show a clarifying difference either. It is possible that the differences in pain duration, pain diagnosis, age, and gender on baseline between TAU + PMT and TAU explain these medication differences. Often, first-line treatment of pain consists of a host of pharmacological agents (7). However, more than half of the patients taking medication felt that they were somewhat, not very, or not at all effective and 26% of the patients taking prescription medication stopped taking their medication (1). Therefore, a hypothesis could be that with shorter duration of pain, which was the case in the TAU + PMT condition, more medication is taken.

The observation in this study that absenteeism was the main driver of the total societal costs is in line with the few cost(-effectiveness) studies evaluating multidisciplinary rehabilitation programs for low back pain patients (2). In this study, absenteeism in the TAU + PMT group was lower than in the TAU group. This difference in absenteeism, although not

statistically significant, might be explained by the fact that TAU + PMT patients improved more on the physical component of HRQOL than the TAU patients. Patients with improved physical functioning would be expected to return to work earlier (35).

To the best of the authors' knowledge, this was the first CE study of PMT as an added component to a multidisciplinary chronic pain rehabilitation program not specifically focused on a specific pain location (5). Therefore, comparison with other studies is difficult. Schweikert et al. (2) found no statistically significant difference in QALYs when adding just one component (cognitive behavioral treatment) to a multidisciplinary treatment for chronic low back pain, resulting in very large ICERs (€126,731/QALY). This was in line with our study. Furthermore, the study of Schweikert et al. (2) also showed that adding one component to a multidisciplinary chronic low back pain treatment did not result in significant differences between treatment conditions in HRQOL, which is in line with the findings of this study.

One of the strengths of this study is that it was a pragmatic trial from a societal perspective, meaning that it resembled daily clinical practice as much as possible and measured costs from a broad view that stretched beyond the impact on the individual patient. Another strength of this study is that patients were followed up for 15 months, which is a considerable duration and should be long enough to establish a change in clinical outcomes and costs. This is essential when evaluating multidisciplinary rehabilitation programs teaching patients to cope with the pain, because these interventions are costly and are expected to have an effect in the long term. The third strength is that the population in this study consisted of patients with different chronic pain locations, which corresponds better to clinical practice, where patients with different pain locations are treated together in one group. Finally, this study is one of the first that evaluated the CE of a single treatment component that was added onto a multidisciplinary rehabilitation program. To assess whether effectiveness of multidisciplinary treatment programs for chronic pain patients can be enhanced and number or length of sessions can be reduced by focusing on the most effective elements of the program, the relative contribution of each single treatment component of the multidisciplinary rehabilitation program must be known (2). Therefore, it is important that other single treatment components and different combinations of components of multidisciplinary pain rehabilitation programs are studied to find out which combination of treatment elements in a multidisciplinary pain rehabilitation program is most cost-effective.

Our study also had some limitations. First, the number of patients that did not return all cost questionnaires was considerable. The cost questionnaires may have been too burdening for most patients in this study who had to prioritize in their daily tasks because of their lower physical and mental capacity. There were some statistically significant differences between completers and non-completers on pain intensity, nationality, and the physical component of HRQOL, which suggested selective drop-out. We tried to overcome this limitation by using MI for missing values. By including the variables on which completers and non-completers

differed in the imputation model, we expect that the chance of bias caused by selective drop-out was reduced. Second, our study was underpowered to detect relevant cost differences, which is reflected in the wide confidence intervals around the cost differences. This is a common problem in economic evaluations alongside clinical trials. Because of the heavily skewed distribution of cost data, very large numbers of patients are needed to detect relevant cost differences (36). Third, randomization in the study was not completely successful, which resulted in statistically significant differences on age, gender, pain diagnosis, and pain duration between the two treatment conditions. In the analysis we corrected for these baseline differences. Fourth, in the RCT a statistically significant difference was found between the two treatment conditions on depression and catastrophizing in favor of TAU + PMT (22). However, in this CE study only the primary outcome variables HRQOL and disability were incorporated. Finally, the data used in this study is 11 years old. In these years TAU has changed on multiple points due to new insights (also gained from the results of this study), patients with different needs, and changes in financial flow. TAU is stretched out in a basic part of 17 weeks 2 days a week and when needed an additional period tailored to the patient's needs. The psychological intervention shifted from traditional cognitive behavioral therapy to acceptance and commitment therapy. Interventions directed to body awareness are now integrated in all different elements of TAU. And PMT became an optional intervention in the additional period after 17 weeks.

Based on the results of this study, adding PMT to a multidisciplinary rehabilitation program consisting of components covering physiological, psychological, and social areas is not considered cost-effective in comparison with this multidisciplinary rehabilitation program alone. The results of this study should be interpreted with caution because of small sample size and high drop-out. No strong recommendations for clinical practice can be given. Although multidisciplinary rehabilitation for chronic pain is considered beneficial for a variety of chronic pain problems, a substantial proportion of patients do not benefit at all. Therefore, it is important to investigate which components of multidisciplinary rehabilitation programs are effective and which combination of treatment elements is most effective and cost-effective.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
2. Schweikert B, Jacobi E, Seitz R, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of adding a cognitive behavioral treatment to the rehabilitation of chronic low back pain. *J Rheumatol*. 2006; 33(12):2519-26.

3. Lousberg R. Chronic pain, Multiaxial Diagnostics and Behavioral Mechanisms: University of Maastricht; 1994.
4. Picavet HSJ, Schouten JSAG. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC3-study. *Pain*. 2003;102:167-178.
5. Becker A. Health economics of interdisciplinary rehabilitation for chronic pain: does it support or invalidate the outcomes research of these programs? *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(2):127-132.
6. Lambeek LC, van Tulder MW, Swinkels ICS, Koppes LLJ, Anema JR, van Mechelen W. The trend in total cost of back pain in the Netherlands in the period 2002 to 2007. *Spine*. 2011;36(13):1050-1058.
7. Turk DC. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. *Clin J Pain*. 2002;18(6):355-365.
8. Gatchel RJ, Okifuji A. Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *J Pain*. 2006;7(11):779-793.
9. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133(4):581-624.
10. Hauser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbacher M, Schiltenswolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):216-224.
11. Grahm EBM, Ekdahl CS, Borgquist L. Effects of a multidisciplinary rehabilitation programme on health-related quality of life in patients with prolonged musculoskeletal disorders: a 6-month follow-up of a prospective controlled study. *Disabil Rehabil*. 1998;20(8):285-297.
12. Haugli L, Steen E, Lærum E, Nygaard R, Finset A. Learning to have less pain – is it possible? A one-year follow-up study of the effects of a personal construct group learning programme on patients with chronic musculoskeletal pain. *Patient Educ Couns*. 2001;45(2):111-118.
13. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. *J Behav Med*. 1985;8(2):163-190.
14. Landsman-Dijkstra JJA, van Wijck R, Groothoff JW. The long-term lasting effectiveness on self-efficacy, attribution style, expression of emotions and quality of life of a body awareness program for chronic a-specific psychosomatic symptoms. *Patient Educ Couns*. 2006;60:66-79.
15. Malmgren-Olsson E, Armelius B, Armelius K. A comparative outcome study of body awareness therapy, feldenkrais, and conventional physiotherapy for patients with non-specific musculoskeletal disorders: changes in psychological symptoms, pain, and self-image. *Physiother Theory Practice*. 2001;17(2):77-96.
16. Mehling WE, Hamel KA, Acree M, Byl N, Hecht FM. Randomized, controlled trial of breath therapy for patients with chronic low-back pain. *Altern Ther Health Med*. 2005;11(4):44-52.
17. Gard G. Body awareness therapy for patients with fibromyalgia and chronic pain. *Disabil Rehabil*. 2005;27(12):725-728.
18. Probst M, Knapen J, Poot G, Vancampfort D. Psychomotor therapy and psychiatry: what's in the name? *Open Compl Med J*. 2010;2:105-113.
19. Steen E, Haugli L. From pain to self-awareness – a qualitative analysis of the significance of group participation for persons with chronic musculoskeletal pain. *Patient Educ Counsel*. 2001;42(1):35-46.
20. Haugli L, Steen E, Lærum E, Finset A, Nygaard R. Agency orientation and chronic musculoskeletal pain: effects of a group learning program based on the personal construct theory. *Clin J Pain*. 2000;16(4):281-289.
21. Landsman-Dijkstra JJA, van Wijck R, Groothoff JW, Rispens P. The short-term effects of a body awareness program: better self-management of health problems for individuals with chronic a-specific psychosomatic symptoms. *Patient Educ Counsel*. 2004;55:155-167.
22. Van der Maas LC, Köke A, Pont M, et al. Improving the multidisciplinary treatment of chronic pain by stimulating body awareness: a cluster-randomized trial. *Clin J Pain*. 2015 Jul;31(7):660-669.
23. Efron B. Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika*. 1971;58(3):403-417.
24. Van der Meijden, van der Kolk H, Bosscher R. Psychomotorische Therapie voor mensen met chronische pijn; een methodisch raamwerk. Zwolle: Christelijke Hogeschool Windesheim, 2007.
25. Van der Zee KI, Sanderman R, Heyink JW, de Haes H. Psychometric qualities of the RAND 36-item health survey 1.0: a multidimensional measure of general health status. *Int J Behav Med*. 1996;3(2):104-122.
26. Pollard CA. Preliminary validity study of the Pain Disability Index. *Percept Mot Skills*. 1984;59(3):974.
27. EuroQoL Group. EuroQoL – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
28. Lamers LM, Stalmeier PF, McDonnell J, Krabbe PFM, Busschbach JJ. Kwaliteit van leven meten in economische evaluaties: het Nederlands EQ-5D-tarief. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2005;149:1574-1578.
29. Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor zorgverzekeringen; 2011.
30. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: Wiley; 1987.
31. Willan AR, Briggs AH, Hoch JS. Regression methods for covariate adjustment and subgroup analysis for non-censored cost-effectiveness data. *Health Econ*. 2004;13(5):461-475.
32. Efron B. Missing data, imputation, and the bootstrap. *J Am Stat Assoc*. 1994;89(426):463-75.
33. Black WC. The CE plane – a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making*. 1990;10(3):212-214.
34. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ*. 2004;13(5):405-415.
35. Schaafsma FG, Whelan K, van der Beek AJ, van der Es-Lambeek LC, Ojajarvi A, Verbeek JH. Physical conditioning as part of a return to work strategy to reduce sickness absence for workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD001822.
36. Briggs A. Economic evaluation and clinical trials: size matters – the need for greater power in cost analyses poses an ethical dilemma. *Br Med J*. 2000;321(7273):1362-1363.

# Cost-effectiveness and budget impact of a lifestyle intervention to improve cardiometabolic health in patients with severe mental illness

Anne Looijmans<sup>1,2</sup>, Frederike Jörg<sup>2,3</sup>, Richard Bruggeman<sup>2,4</sup>, Robert A. Schoevers<sup>4</sup>, Eva Corpeleijn<sup>5</sup>, Talitha L. Feenstra<sup>5-7</sup>, A.D.I. (Thea) van Asselt<sup>5,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Psychology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen - The Netherlands

<sup>2</sup>Rob Giel Research Centre, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen - The Netherlands

<sup>3</sup>Research Department, Friesland Mental Health Services, Leeuwarden - The Netherlands

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen - The Netherlands

<sup>5</sup>Department of Epidemiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen - The Netherlands

<sup>6</sup>Faculty of Science and Engineering, Groningen Research Institute of Pharmacy, University of Groningen, Groningen - The Netherlands

<sup>7</sup>National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven - The Netherlands

<sup>8</sup>Department of Health Sciences, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen - The Netherlands

## ABSTRACT

**Introduction:** This study assessed the cost-effectiveness and budget impact of a lifestyle intervention to improve cardiometabolic health in severe mentally ill (SMI) patients in the LION trial.

**Methods:** Patients (n = 244) were randomized to receive either care-as-usual or a lifestyle intervention in which mental health nurses coached patients in changing their lifestyle by using a web tool. Costs and quality of life were assessed at baseline and at 6 and 12 months. Incremental costs per centimeter waist circumference (WC) lost and per Quality-Adjusted Life Year (QALY) gained were assessed. Budget impact was estimated based on three intervention-uptake scenarios using a societal and a third-party payer perspective.

**Results:** Costs and reduction in WC were higher in the intervention (n = 114) than in the control (n = 94) group after 12 months, although not statistically significant, resulting in €1,370 per cm WC lost. QALYs did not differ between the groups, resulting in a low probability of the intervention being cost-effective in cost/QALY gained. The budget impact analysis showed that for a reasonable participation of 43%, total costs were around €81 million over 5 years, or on average €16 million annually (societal perspective).

**Conclusions:** The intervention is not cost-effective at 12 months and the budget impact over 5 years is substantial. Possibly, 12 months was too short to implement the intervention, improve cardiometabolic health, and reduce care costs. Therefore, the incentive for this intervention cannot be found in short-term financial advantages. However, there may be benefits associated with lifestyle interventions in the long term that remain unclear.

**Keywords:** Budget impact analysis, Cardiometabolic risk, Cost-effectiveness, Lifestyle intervention, Mental health care, Severe mental illnesses

## Introduction

Patients with a severe mental illness (SMI), such as schizophrenia or bipolar disorders, have a shortened life

expectancy compared to the general population, with cardiovascular disease being the primary cause of death (1). This alarming health status is associated with the side-effects of patients' antipsychotic treatment, their mental illness, and lifestyle behaviors. Lifestyle interventions for SMI patients seem effective in reducing weight and improving cardiometabolic risk factors such as waist circumference (WC), fasting glucose, and triglycerides (2,3).

Despite the growing literature on the effect of lifestyle interventions on SMI patients' physical health, limited evidence exists on the cost-effectiveness of such interventions (4). A 10-week diet and physical activity intervention in patients living in sheltered housing was considered borderline cost-effective over a 20 years horizon in men but not in women, which was probably due to the limited improvements in body mass index (BMI) (5). The STRIDE intervention

Received: January 30, 2020

Accepted: June 19, 2020

Published online: December 14, 2020

### Corresponding author:

Anne Looijmans

Department of Health Psychology

University Medical Center Groningen

Hanzeplein 1, PO box 30.001

9700 RB Groningen- The Netherlands

A.Looijmans@umcg.nl

targeting diet and physical activity in SMI patients visiting community mental health (MH) centers improved weight and fasting glucose levels after 12 months of intervention (6). Costs ranged from \$4,365 to \$5,687 (€3,501 to €5,461 using a 2014 Purchasing Power Parity (PPP) rate [7] of 0.802) (8). Costs per kilogram weight reduction were estimated from \$1,623 to \$2,114 (€1,302 to €1,695). To our knowledge, no budget impact analyses (BIAs) are published.

Policy makers need information on the cost-effectiveness and BIA before implementing lifestyle interventions. We present the cost-effectiveness and BIA of the Lifestyle Interventions for severe mentally ill Outpatients in the Netherlands (LION) trial, a pragmatic, randomized controlled trial studying the effectiveness of a 12-month multidimensional lifestyle approach on cardiometabolic health in SMI patients (9,10). MH nurses were trained in motivational interviewing and coached patients to improve lifestyle behaviors by using a web tool. The intervention did not significantly improve abdominal adiposity and other cardiometabolic risk factors, reducing the a priori probability of the intervention being cost-effective. However, we consider it relevant to report on the cost-effectiveness and budget impact of the LION trial, as it contributes to the understanding of costs and budget impact of lifestyle interventions in SMI patients.

## Methods

### *Patients and interventions*

In total, 244 SMI patients of 27 health care teams of five MH organizations in the Netherlands participated in the LION trial. Teams were clustered and randomized into intervention ( $n = 17$ ) or control ( $n = 10$ ) arm. In the intervention arm, for each team, a number of MH nurses would implement the lifestyle intervention. MH nurses received one day of training on coaching skills and the use of the web tool "Traffic Light Method." After 3 months, they attended an evaluation session. Nurses invited patients to participate when the annual physical screening showed one or more increased metabolic risk factors: WC > 88/102 cm (females/males), BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>, fasting glucose levels > 5.6 mmol/L, or HbA1c > 5.7% or > 39 mmol/mol. Exclusion criteria were pregnancy, BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>, or physical impairment. Patients in the intervention group ( $n = 140$ ) and nurses started working in the web tool during regular care visits, planned to take place on average once every 2 weeks. First, patients and nurses screened patients' lifestyle behavior and created a lifestyle plan with specific goals. Subsequently, patients and nurses systematically evaluated patients' progress in achieving the lifestyle goals for approximately 15 minutes during regular care visits for 6 months. Hereafter, patients and nurses mapped out lifestyle behaviors again, updated the lifestyle plan, and evaluated this plan for the next 6 months until the trial ended. Patients in the control group ( $n = 104$ ) received care-as-usual, meaning that medical problems are tackled immediately according to protocol, while lifestyle guidance is provided upon request of the patients. The study protocol and results are presented elsewhere (9,10).

### *Cost-effectiveness analysis*

The cost-effectiveness analysis (CEA) had a time horizon of 1 year, equal to the duration of the trial. Outcomes were expressed as incremental costs per reduced centimeter WC and per Quality-Adjusted Life Year (QALY) gained, using an incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The ICER indicates the extra costs for the intervention as compared to care-as-usual that should be invested to lose one cm in WC or gain one additional QALY. WC was measured by trained nurses and QALYs were based on utility scores calculated from the Short Form 6D (SF-6D) using the official SF-6D algorithm (11-13), assessed at baseline, and after 6 and 12 months of intervention.

### *Budget impact analysis*

To calculate the budget impact on a 5-year time horizon, three scenarios were developed and costs were estimated from a societal and from a third-party payer perspective, according to Dutch guidelines (14). A dedicated Excel tool, developed by Professor Dr. M. Dijkgraaf (Academic Medical Center, Amsterdam) reflecting national (14) and international (15) BIA guidelines, was applied to perform these calculations. For the three scenarios, several assumptions were made concerning the uptake of the intervention:

- 1) Optimistic: it was assumed that all eligible SMI patients would apply the intervention in 2016, with newly incident patients using the intervention in the remaining years. This hence assumed an extreme uptake of 78.5%, which is the percentage satisfying the inclusion criteria.
- 2) Realistic: the uptake of the intervention as observed during the trial period (5.1% of all individuals approached) was extrapolated to the entire Dutch SMI population and the whole period considered.
- 3) Intermediate: a gradual increase in participation of eligible patients was assumed, correcting for the persons refusing annual physical screenings (55.2%), which was used to determine patients' eligibility. In this scenario, it was assumed that uptake increased from the 5.1% observed in the trial to 43% (78.5% \* 55.2%) in the last year.

The number of SMI patients aged 15-65 in secondary care was estimated to range from 111,000 (16) to 120,000 (17,18). Incident SMI cases in care were estimated at 26,000 (16) or 6,500 (18,19) depending on definition and on the percentage of schizophrenia in SMI (17). The percentages of uptake of the three scenarios were applied to both prevalence and incidence.

### *Costs*

The CEA was conducted from a societal perspective, that is, including all relevant costs inside and outside MH care. Data on resource use and productivity losses were collected using a care consumption questionnaire (covering the previous 6 months) at baseline and after 6 and 12 months. Nurses helped patients to complete the questionnaire, possibly using patients' diaries or patient files for retrieving medical contacts. Data from the 6- and 12-month measurement

were used to calculate total 1 year costs. Data collected at baseline were used for purposes of multiple imputation of missing data. Costing was performed according to Dutch guidelines for economic evaluation (20), see Appendix I (Available as supplementary material) for the cost categories and unit costs used. If no standard unit price was available, tariffs were used. Medication use was derived from patients' record forms, with prices assessed from the Dutch health care institute (21). All costs were expressed in euros for the year 2014.

For the BIA, unit prices were calculated both from a societal perspective, using unit prices as in the CEA, and from a third-party payer perspective using diagnosis treatment combination (DBC)-based tariffs (22). Because intervention costs were not yet coded in the DBC system, two alternative third-party approaches were used: (I) including costs based on official estimates for the intervention costs (training costs for coaches and costs of the web tool from seller's information) and no time costs for coaches and (II) including trial-based intervention-related costs and the time costs of the coaches when giving the intervention, valued at the average DBC tariff relevant for this patient group and assuming it takes additional time instead of replacement of other activities. These two variants were used to reflect the situation that the time costs of the intervention would not be reimbursed (I, from a third-party payer perspective no costs) or that the time costs would be fully reimbursed (II, hypothetical new tariff estimated based on average DBC tariff for this patient group).

### Intervention costs

Intervention costs were distinguished in those for the web tool and its use, for training of the coaches, and the coaches' time while providing the lifestyle intervention. Training costs were determined based on the number of coaches trained and the number of participants per coach, which was 1.7. The costs per participant for the three perspectives are shown in Table I. Training costs were a one-off cost that does not need

**TABLE I** - Intervention costs (euros) per participant for societal and third-party payer perspectives

Type of costs	Societal perspective	Third-party payer I	Third-party payer II
Web tool license and use	43*	63	63
Training of coaches	51	134 <sup>†</sup>	109 <sup>†</sup>
Coaches' time spent on lifestyle intervention	599	0 <sup>‡</sup>	917
Total costs per participant	693	197	1089

\*In the societal perspective, license costs per participant were put to €0, since for a web tool, real costs are related to its development, not to its use. Annual license costs would cover these development costs.

<sup>†</sup>In the third-party payer I perspective, costing of training of coaches was based on ideal training hours and ideal participation of coaches, while in II scenario II, trial-based costs were used.

<sup>‡</sup>Time cost was put to €0, assuming it just replaced other activities of the nurse and would not lead to an adaptation of the diagnosis treatment combination tariffs.

any repetition in the next 5 years. As with enrolling new participants no additional training is required, costs after the first year are reduced. See Appendix II (Available as supplementary material) for detailed information about the intervention costs.

### Costing variants of BIA

If the number of participants would increase to 25 per coach, training costs would reduce considerably to €9.1 (societal perspective), €7.4 and €3.5 (third-party payer perspective I and II, respectively), possibly affecting the budget impact. Therefore, a sensitivity analysis was performed with 25 participants per trained coach.

### Data analyses

Missing data (25.1%) were imputed five times using predictive mean matching in SPSS, version 22 (23) and the costs and effects were bootstrapped separately for each imputation dataset in Microsoft Excel 2010. Reported costs and effects after 12 months of intervention were pooled means of imputed datasets and confidence intervals were estimated with the percentile method (i.e., using 2.5th and 97.5th percentile as the lower and upper bound, respectively). Results of the bootstrap analyses are presented in incremental cost-effectiveness planes and cost-effectiveness acceptability curves (CEACs) (24). In the planes, the differences in costs are presented on the vertical axis and the differences in WC and QALYs on the horizontal axis. Dots in the lower right quadrant are most favorable for the intervention, indicating more effectiveness and less costs compared to the control condition. The CEACs indicate the probability that the intervention is cost-effective, given societal willingness to pay for 1 cm reduction in WC or one QALY gained. In sensitivity analyses, CEACs are explored for persons with complete data. Budget impact estimates were calculated by multiplying projected numbers of participants in the different uptake scenarios with per-participant costs and adding over the 5-year time horizon.

### Results

In total, 114 patients in the intervention group and 94 patients in the control group had data on costs or the SF-6D on at least one measurement and were included in the economic evaluation. Table II presents the demographic characteristics of these participants.

### Cost-effectiveness analyses

The mean WC in the intervention group decreased 0.47 cm after 12 months of intervention compared to a 1.37 cm increase in the control group, although this difference was not statistically significant (Tab. III). The difference in QALYs between intervention and control group was negligible (0.001). The mean societal costs in the intervention group were €2,516, higher than in the control group, but not statistically significantly so.

**TABLE II** - Demographic characteristics of study participants

	N	Total	Intervention group	Control group	p-values
<b>General information</b>					
Teams		27	17	10	
Nurses		138	82	56	
Patients		208	114	94	
Age (years)	208	46.7 ± 10.4	45.0 ± 10.4	48.7 ± 10.0	<b>0.01</b>
Male sex	208	101 (48.6)	54 (47.4)	47 (50.0)	0.71
<b>Physical health</b>					
Waist circumference (cm)					
Male	96	111.6 ± 12.5	112.9 ± 14.4	110.2 ± 10.0	0.29
Female	104	109.3 ± 16.3	111.1 ± 17.1	107.0 ± 15.0	0.21
Body mass index (BMI; kg/m <sup>2</sup> )	193	32.1 ± 6.5	32.9 ± 7.5	31.1 ± 5.1	<b>0.04</b>
Diagnosis of diabetes*	193	59 (30.6)	26 (26.0)	33 (35.5)	0.15
Use of antipsychotics	182	155 (85.2)	82 (87.2)	73 (83.0)	0.42

Data are presented as N (%) or mean ± standard deviation. P-values in bold present p-values below 0.05.

\*Diabetes was defined based on reported diagnosis of diabetes, use of antihyperglycemic medication, fasting glucose ≥ 7.1 mmol/L or HbA1c ≥ 48 mmol/mol.

**TABLE III** - Pooled mean QALYs, reduced WC and costs for intervention and control group after 12 months of intervention

	Control (n = 94)	Intervention (n = 114)	Difference (95% CI)*
Change in WC after 6 months (cm) <sup>†</sup>	-0.096	-0.974	-0.878 (-1.518; 4.144)
Change in WC after 12 months (cm) <sup>†</sup>	1.370	-0.466	-1.836 (-0.617; 4.264)
SF-6D utility score			
Baseline	0.686	0.689	0.003
6 months	0.679	0.677	-0.002
12 months	0.676	0.674	-0.002
QALY	0.680	0.679	-0.001 (-0.033; 0.032)
Costs			
Intervention	NA	€693	€693
Medication	€564	€656	€92
Admission	€2,527	€2,637	€110
Outpatient clinic, day treatment, A&E	€297	€449	€152
Community mental health services	€4,635	€3,295	-€1,340
Crisis admission	€10	€25	€15
Psychiatric care at home	€902	€683	-€219
Sheltered living	€8,735	€12,668	€3,933
GP, alternative healer, etc.	€965	€656	-€309
Day care center	€258	€334	€76
Paid household help	€1,239	€1,294	€55
Informal care	€792	€886	€94
Productivity loss unpaid work	€8,333	€5,722	-€2,611
Productivity loss paid work	€3,928	€5,705	€1,777
Total mean societal costs	€33,187	€35,703	€2,516 (-€12,592; €17,423)

A&E = accident and emergency; CI = confidence interval; GP = general practitioner; NA = not applicable; QALY = Quality Adjusted Life Year; SF-6D = Short Form 6D; WC = waist circumference.

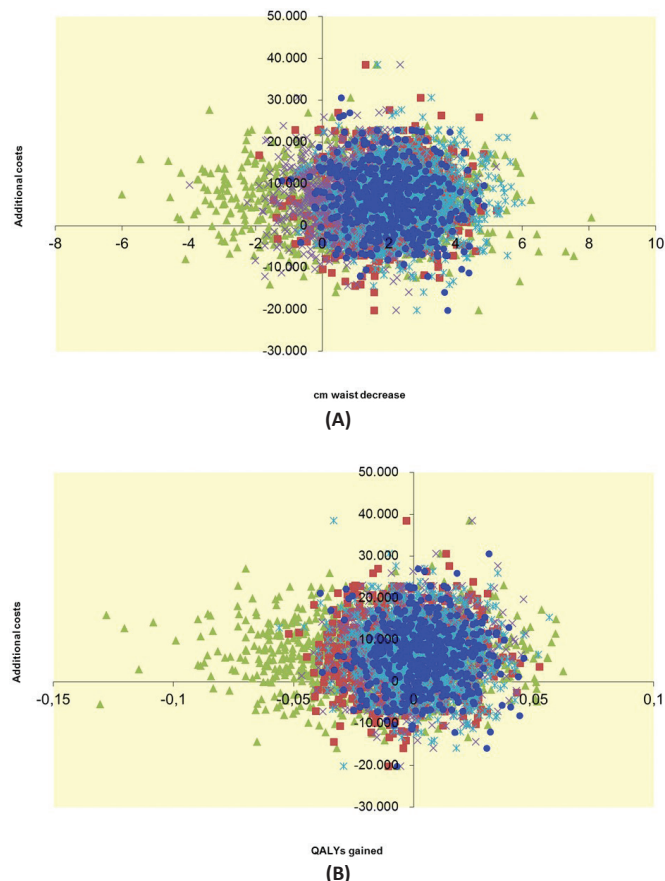
\*95% CI only available for main categories as no bootstrap analyses was performed on subcategories.

<sup>†</sup>Change in WC is calculated as the WC at 6 or 12 months minus baseline WC. Negative scores indicate a reduction in WC.

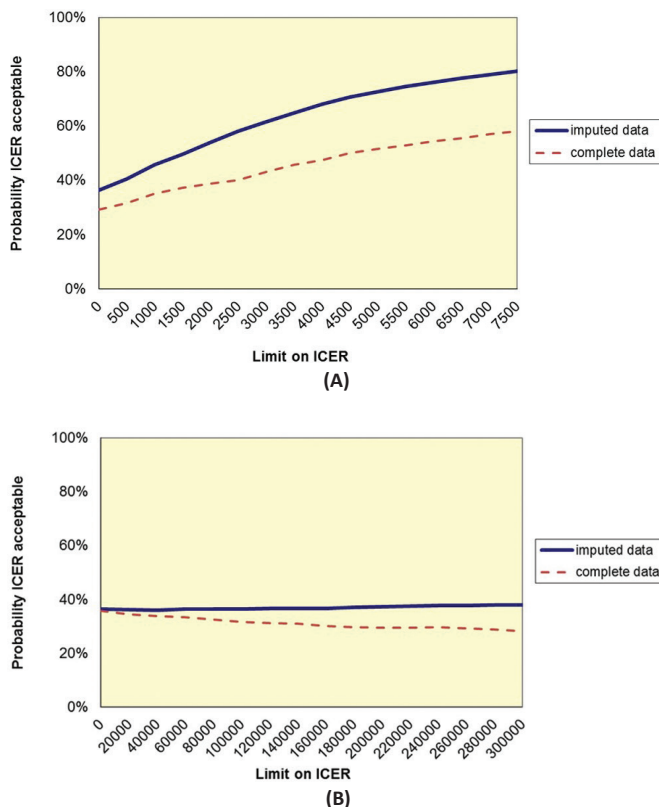


**Costs per reduced cm WC and gained QALY**

The ICER indicated a cost of €1,370 per cm reduction in WC (€2,516/1.836). The intervention seems more effective but also more costly than the control condition (Fig. 1A, right upper quadrant), although there is considerable uncertainty about the costs and effects, as the cloud covers the origin of the axes. Because a reference value for societal willingness to pay for 1 cm reduction in WC is lacking, it is difficult to conclude whether the intervention can be considered cost-effective. The CEAC (Fig. 2A) shows that at an assumed threshold of €6,000 per cm WC reduction, the intervention is considered cost-effective in 75% of the cases. With regard to QALYs, great uncertainty exists over the costs and benefits of the intervention compared to control as the bootstrapped cost-effectiveness pairs are quite evenly distributed over all four quadrants (Fig. 1B). Because the difference in QALYs between intervention and control group was almost zero, it was not useful to calculate an ICER. The probability of the intervention being cost-effective with regard to QALYs is around 40% for the whole range of thresholds explored (Fig. 2B).



**Fig. 1** - Incremental cost-effectiveness plane for (A) costs per cm reduction in waist circumference and (B) costs per gained Quality-Adjusted Life Year (QALY). The different sets of dots represent the five sets of imputed data.



**Fig. 2** - Cost-effectiveness acceptability curves for (A) costs per cm reduction in waist circumference and (B) costs per gained Quality Adjusted Life Year (QALY), for imputed and complete data.

**Complete data**

Complete data on WC and costs (24 intervention patients; 31 control patients) and on QALYs and costs (18 intervention patients; 28 control patients) were limited. Although this increases uncertainty, outcomes are comparable to outcomes based on imputed data (dashed lines in Fig. 2A, B).

**Budget impact analysis**

The first column in Table IV presents the numbers of participants as a result of applying the percentages of uptake of the three scenarios to both prevalence and incidence. Budget impact estimates varied considerably depending on perspective and scenario (Tab. IV). They were smallest for the third-party payer perspective ignoring time costs (I) and largest for the third-party payer perspective when assuming all time costs were actually reimbursed (II). For a realistic uptake, the budgetary consequences from societal perspective were relatively modest at €8 million in total or €0.9 million annually after the first year. But this also meant that the actual use of the intervention was limited to just 5% of the incident population after the first year, which is a fraction of the almost 80% that would qualify based on lifestyle risk factors. Taking into account the refusal rates for annual physical screenings, a percentage of participation of 43% should be



**TABLE IV** - Results of the budget impact analysis for three scenarios from three perspectives in million euros, based on price levels of 2014

		Perspective			
		Societal	Third-party payer I	Third-party payer II	
<b>Costs per participant (€)</b>		693	197	1.089	
Scenario	Year	Numbers of participants	Budget impact in the Netherlands €* million		
<b>1: Rapid roll out</b>					
	2016	97,340	67	19	106
	2017	20,410	14	4.0	22
	2018	20,410	14	4.0	22
	2019	20,410	14	4.0	22
	2020	20,410	14	4.0	22
	5 years total	178,980	124	35	195
<b>2: Uptake as in trial</b>					
	2016	6,337	4.4	1.3	6.9
	2017	1,329	0.9	0.3	1.5
	2018	1,329	0.9	0.3	1.5
	2019	1,329	0.9	0.3	1.5
	2020	1,329	0.9	0.3	1.5
	5 years total	11,651	8.1	2.3	12.7
<b>3: Gradual increase in uptake</b>					
	2016	6,337	4.4	1.3	6.9
	2017	19,260	13	3.8	21
	2018	28,068	20	5.5	31
	2019	31,787	22	6.3	35
	2020	30,811	21	6.1	34
	5 years total	116,263	81	22.9	127

Third-party approach (I) including the true intervention-related costs: training costs for coaches and costs of the web tool; third-party approach (II) including true intervention-related costs and the time costs of the coaches when giving the intervention. Numbers do not completely add to 5 year totals due to rounding.

possible and would be an aim for actual implementation. In that case, budgetary impact could increase to around €81 million over 5 years, or on average €16 million annually. This 16 million would be 0.08% of the total annual spending on mental disorders in the Netherlands or 0.02% of the total health care budget (in 2011) (25).

The sensitivity analysis using training costs based on 25 participants per coach showed that training costs only

impacted the third-party payer perspective that ignored time costs of nurses, see Appendix III (Available as supplementary material). For the other two perspectives, these time costs dominated costs per participant and hence a change in training costs would not matter much.

## Conclusions

There is a need to implement effective lifestyle interventions in MH care practice to improve SMI patients' physical health, but related economic evaluations are limited. The current study presents the cost-effectiveness and BIAs of a 12-month multidimensional lifestyle intervention using a web tool in SMI patients. Our results showed a cost of €1,370 per centimeter reduction in WC. Since a reference value for societal willingness to pay is lacking, it is hard to conclude whether this could be considered cost-effective. No differences in QALYs were found between intervention and control group after 12 months. Given the higher costs in the intervention group, this would drastically reduce the probability of the intervention being cost-effective in terms of QALYs. No costs per QALY were calculated, as the ICER would be substantially above any threshold.

Two previous CEAs showed that lifestyle interventions for SMI patients were not considered cost-effective, mainly as a result of lacking improvements in clinical outcomes and the higher intervention costs (26,27). This is comparable to the LION intervention; the a priori probability of being cost-effective was considered low given the lack of significant improvements in abdominal obesity or cardiometabolic health (10). The STRIDE intervention did significantly decrease patients' weight after 12 months, and costs to reduce 1 kg in weight ranged from \$1,623 to \$2,114 (€1,302 to €1,695) (8). However, the health effects diminished after 24 months (28). When effective, lifestyle interventions in SMI patients mostly lead to small physical health improvements, and sustaining these improvements in the long term is a challenge (2). The difficulty with these lifestyle interventions is that large costs need to be made to achieve small changes in physical health, but the potential budget gains are in the long term and the amplitudes of these gains are yet unknown.

The lack of improvements in QALYs after 12 months of intervention was reported previously in SMI patients (5,26,27) and is a phenomenon observed more often in MH studies in general. In the SMI population, it might be especially challenging to improve quality of life (QoL) via lifestyle interventions, and it is even likely that QoL decreases as a result of acknowledging the poor health status and experiencing barriers in achieving a healthy lifestyle (29). QoL may be impacted much heavier by (changes in) the underlying MH condition than by whether or not the patient is undergoing a lifestyle intervention. If any improvements in QoL were to be found, these would be on the long run, when somatic comorbidities are prevented.

The intervention uptake in the trial was low (5.1%). A 12-month implementation period might be too short for MH care organizations to properly facilitate MH nurses to embed this intervention in their daily clinical care routines. In the field of diabetes, for example, lifestyle interventions take between 3 and 6 years (30,31). Better imbedding could increase the

use of the program, thereby enlarging the number of targeted patients, leading to a higher intervention uptake.

For the current intervention to achieve a final coverage rate of 43% of the SMI population, a net societal investment of around 16 million annually for the following 5 years is needed. This is about 0.08% of the annual budget spent on mental disorders in the Netherlands. The benefit of this intervention cannot be found in a short-term financial advantage of its implementation. Rather, the unmet needs of the patient population to improve physical discomfort and potential long-term health gains should be valued.

When the intervention could be implemented within regular DBCs, budgets of MH care organization are only increased by the additional costs related to training of staff and the license for the web tool, resulting in relative low intervention costs (€693). However, because the web tool is delivered by a commercial party and costs were calculated per person, costs could increase rapidly. Collectively buying the web tool for all MH care organizations would yield room for negotiation on costs and thereby positively affect budgets.

### Limitations

A first limitation of the study is the large amount of missing data. Whereas most data in the LION trial were gathered as part of standard care, an additional effort had to be made to fill out the cost questionnaire and the SF-6D. Second, for the BIA, costs per participant were calculated as a onetime cost in a 5-year period. However, it can be considered useful to repeat (parts of) the intervention within this 5-year period to maintain possibly achieved lifestyle changes, increasing the costs per participant. On the contrary, repetition can also improve physical outcomes. Third, in the scenario of gradual increase in intervention uptake, a maximum of 43% of all SMI patients in the Netherlands were targeted within a 5-year period. Still, more than half of the patients will not receive the intervention. It can be expected that the inclusion of the remaining patients in a lifestyle intervention is especially difficult, increasing the number of nurse hours even before the start of the intervention. If the remaining patients would be actively targeted for the intervention, the impact on the national budget will be much larger. Fourth, the type of patients in the intervention and control group might have been different. This assumption was based on the large differences in costs noticed between intervention and control group with respect to their living situation (residential yes/no) and jobs (paid/unpaid). However, this is not considered to drastically change conclusions about cost-effectiveness since these were predominantly driven by the lack of clinical effects.

### Summary

Lifestyle interventions mostly lead to small improvements in patients' physical health whereas costs are often higher than standard care. In the short term, lifestyle interventions in SMI patients may not seem cost-effective. However, small improvements in the short term may translate into larger health gains over a lifetime, and so cost-effectiveness may turn out to be more favorable in the end. To build this case,

we first need more solid evidence that lifestyle interventions are indeed (cost)-effective, especially in the long term.

### Acknowledgments

We are grateful to Professor Dr. M. Dijkgraaf (Academic Medical Center, Amsterdam) for letting us use the BIA tool he constructed.

### Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. Financial support: This work was supported by ZonMw (grant number 837001006). The funding source had no influence on the study design; in the collection, analysis, and interpretation of the data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

### References

1. De Hert M, Correll CU, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77.
2. Bruins J, Jörg F, Bruggeman R, Slooff C, Corpeleijn E, Pijnenborg M. The effects of lifestyle interventions on (long-term) weight management, cardiometabolic risk and depressive symptoms in people with psychotic disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(12):e112276.
3. McGinty EE, Baller J, Azrin ST, Juliano-Bult D, Daumit GL. Interventions to address medical conditions and health-risk behaviors among persons with serious mental illness: a comprehensive review. *Schizophr Bull*. 2016;42(1):96-124.
4. Verhaeghe N, De Maeseneer J, Maes L, Van Heeringen C, Annemans L. Effectiveness and cost-effectiveness of lifestyle interventions on physical activity and eating habits in persons with severe mental disorders: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8(1):28.
5. Verhaeghe N, De Smedt D, De Maeseneer J, Maes L, Van Heeringen C, Annemans L. Cost-effectiveness of health promotion targeting physical activity and healthy eating in mental health care. *BMC Public Health*. 2014;14(1):856.
6. Green CA, Yarborough BJH, Leo MC, et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):71-81.
7. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). <http://www.oecd.org>. Updated 2017.
8. Meenan RT, Stumbo SP, Yarborough MT, Leo MC, Yarborough BJH, Green CA. An economic evaluation of a weight loss intervention program for people with serious mental illnesses taking antipsychotic medications. *Adm Policy Ment Health*. 2016; 43(4):604-615.
9. Looijmans A, Jörg F, Bruggeman R, Schoevers R, Corpeleijn E. Design of the Lifestyle Interventions for severe mentally ill Outpatients in the Netherlands (LION) trial; a cluster randomised controlled study of a multidimensional web tool intervention to improve cardiometabolic health in patients with severe mental illness. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):107.
10. Looijmans A, Jörg F, Bruggeman R, Schoevers R, Corpeleijn E. Multimodal lifestyle intervention using a web-based tool to improve cardiometabolic health in patients with serious mental illness: results of a cluster randomised controlled trial (LION). *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):339.

11. Brazier JE, Roberts JJMc. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care*. 2004;42(9):851-859.
12. Kharroubi SA, Brazier JE, Roberts J, O'Hagan A. Modelling SF-6D health state preference data using a nonparametric Bayesian method. *J Health Econ*. 2007;26(3):597-612.
13. McCabe C, Brazier J, Gilks P, et al. Using rank data to estimate health state utility models. *J Health Econ*. 2006;25(3):418-431.
14. Nederland DZ. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016.
15. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis—principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 2014;17(1):5-14.
16. Statline from Statistics Netherlands (CBS), July 2016; <http://statline.cbs.nl/Statweb/>
17. Delespaul P. Consensus over de definitie van mensen met een ernstige psychische aandoening (EPA) en hun aantal in Nederland. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 2013.
18. van Alphen A, Ammeraal M, Blanke C, et al. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. 2012. Versie 2.0. Trimbos instituut.
19. Boonstra N, Wunderink L, de Wit PHM, Noorthoorn E, Wiersma D. De administratieve incidentie van niet-affectieve psychosen in Friesland en Twente. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2008;50(10):637.
20. Hakkaart-van Roijen L, van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie. 2015.
21. Nederland Zorginstituut [Dutch Care Institute], July 2016; [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl).
22. Oostenbrink JB, Rutten F. Cost assessment and price setting of inpatient care in the Netherlands. The DBC case-mix system. *Health Care Manag Sci*. 2006;9(3):287-294.
23. IBM Corp., *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0*. Armonk, NY: IBM Corp. 2013.
24. Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ*. 1994;3(5):309-319.
25. RIVM Cost of illness database, 2013; [www.costofillness.nl](http://www.costofillness.nl).
26. Heslin M, Patel A, Stahl D, et al. Randomised controlled trial to improve health and reduce substance use in established psychosis (IMPACT): cost-effectiveness of integrated psychosocial health promotion. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):407.
27. Holt RI, Hind D, Gossage-Worrall R, et al. Structured lifestyle education to support weight loss for people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first episode psychosis: the STEPWISE RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(65):1.
28. Green CA, Yarborough BJH, Leo MC, et al. Weight maintenance following the STRIDE lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications. *Obesity*. 2015;23(10):1995-2001.
29. Stiekema AP, Looijmans A, van der Meer L, et al. Effects of a lifestyle intervention on psychosocial well-being of severe mentally ill residential patients: ELIPS, a cluster randomized controlled pragmatic trial. *Schizophr Res*. 2018;199:407-413.
30. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-1350.
31. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.

# Factors influencing short-term effectiveness and efficiency of the care provided by Dutch general practice mental health professionals

Tosca G.R. Vennemann<sup>1</sup>, Ben F.M. Wijnen<sup>2,3</sup>, Lianne Ringoir<sup>4</sup>, Audry Kenter<sup>5,6</sup>, Marja J.H. van Bon-Martens<sup>2</sup>, Rob J.M. Alessie<sup>1</sup>, Jasper Nuyen<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Economics, Econometrics & Finance, Faculty of Economics and Business, University of Groningen, Groningen - The Netherlands

<sup>2</sup>Center for Economic Evaluation and Machine Learning, Trimbos Institute, Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht - The Netherlands

<sup>3</sup>Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht University Medical Centre, Maastricht - The Netherlands

<sup>4</sup>Care Group PoZoB, Veldhoven - The Netherlands

<sup>5</sup>General Practice Stroes & Lems, Driebergen - The Netherlands

<sup>6</sup>Chair, Scientific Research Committee, National Association of General Practice Mental Health Care Professionals (LV POH GGZ), Harderwijk - The Netherlands

<sup>7</sup>Department of Reintegration and Community Care, Trimbos Institute, Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht - The Netherlands

## ABSTRACT

**Introduction:** This study examined whether factors related to general practice mental health professionals (GP-MHPs), that is, characteristics of the professional, the function, and the care provided, were associated with short-term effectiveness and efficiency of the care provided by GP-MHPs to adults in Dutch general practice.

**Methods:** A prospective cohort study was conducted among 320 adults with anxiety or depressive symptoms who had an intake consultation with GP-MHPs (n = 64). Effectiveness was measured in terms of change in quality-adjusted life years (QALYs) 3 months after intake; and efficiency in terms of net monetary benefit (NMB) at 3-month follow-up. A range of GP-MHP-related predictors and patient-related confounders was considered.

**Results:** Patients gained on average 0.022 QALYs at 3-month follow-up. The mean total costs per patient during the 3-month follow-up period (€3,864; 95% confidence interval [CI]: €3,196–€4,731) decreased compared to that during the 3 months before intake (€5,220; 95% CI: €4,639–€5,925), resulting largely from an increase in productivity. Providing mindfulness and/or relaxation exercises was associated with QALY decrement. Having longer work experience as a GP-MHP ( $\geq 2$  years) and having 10-20 years of work experience as a mental health care professional were negatively associated with NMB. Furthermore, a higher number of homework exercises tended to be related to less efficient care. Finally, being self-employed and being seconded from an organization in which primary care and mental health care organizations collaborate were related to a positive NMB, while being seconded from a mental health organization tended towards such a relationship.

**Conclusions:** Findings seem to imply that the care provided by GP-MHPs contributes to improving patients' functioning. Some GP-MHP-related characteristics appear to influence short-term effectiveness and efficiency of the care provided. Further research is needed to confirm and better explain these findings and to examine longer-term effects.

**Keywords:** Costs, General practice mental health professionals, Mental disorders, Net benefit, Netherlands, Quality-adjusted life year

Received: January 30, 2020

Accepted: May 13, 2020

Published online: xxxxx xx, 2020

## Corresponding author:

Jasper Nuyen  
Trimbo Institute  
Netherlands Institute of Mental Health and Addiction  
Da Costakade 45, 3521 VS  
Utrecht - The Netherlands  
JNuijen@trimbos.nl

## Introduction

Depression and anxiety are common mental disorders and accountable for large reductions in overall health. Approximately one out of five Dutch adults will experience a depressive disorder (20.2%) at some point in their lives. The same holds true for anxiety disorder (19.6%) (1). Depression is ranked as the single largest contributor to global disability (7.5% of all years lived with disability in 2015); anxiety disorders are ranked sixth (2). Besides their health impact, these common mental disorders cause a significant economic burden due to lost economic

output and their comorbidity with costly medical conditions (3). Consequently, prevention of depression and anxiety is recognized as a major public health challenge (4).

Strengthening mental health care in the primary care setting is considered vital for achieving more effective and efficient preventive mental health care (5). In 2014, the Dutch government introduced reforms of the mental health care system to enable substitution of secondary mental health care by primary mental health care. The aim was to realize better cost control of mental health care, while at the same time improving the accessibility and quality of care (6). Since the reform, the proportion of general practices employing a general practice mental health professional (GP-MHP; a function introduced in 2008) has dramatically increased: from 20% in 2010 to 90% in 2015 (7). Together with the general practitioner (GP), the GP-MHP acts as the gatekeeper to more specialized mental health care facilities. The GP-MHP supports the GP in the care for patients with common mental health problems, such as depressive and anxiety symptoms. The GP-MHP provides support, guidance, and short-term treatment and aims to prevent the development of full-blown mental disorders that require referral to more specialized mental health care. The number of adults consulting a GP-MHP increased significantly in recent years, from almost 427,000 in 2015 to 536,000 in 2018 (8).

Given the crucial role of GP-MHPs in strengthening mental health care in Dutch general practice, it is important to gain insight into the effectiveness and efficiency of the care they provide and their relevant factors (9, 10). In this perspective, factors related to the professional GP-MHP, the function, and the care provided are relevant to examine. As different professions can fulfill the function (11), GP-MHPs' educational backgrounds differ, including psychology, social psychiatric nursing, and social work. Moreover, some GP-MHPs pursued a postbachelor's training, while others have not. Other characteristics that vary among GP-MHPs include gender, age, and working experience. As the function is relatively new and developing, substantial variation exists in its organization in daily practice (6), such as the collaboration between GP-MHP and GP, and type of employment arrangement. Some GP-MHPs are employed by a general practice, while others are self-employed or seconded from organizations such as primary care or mental health care organizations (9). Previous research has also indicated variation in the care provided by GP-MHPs in terms of the average number of consultations per patient and referral behavior (6).

The current exploratory study aims to determine whether GP-MHP-related factors, that is, characteristics of the professional, the function, and the care provided, are associated with short-term (3-month) effectiveness and efficiency of the care provided by GP-MHPs to adult patients with anxiety or depressive symptoms. Identifying influencing GP-MHP-related characteristics is relevant to further develop the function and to promote effective mental health care in general practice at reasonable costs.

## Methods

### *Study design and population*

A prospective cohort study was conducted in which adults with anxiety or depressive symptoms and who had

an intake consultation with a GP-MHP (January 2018–March 2019) were followed up for 3 months. This study was part of a larger study on the quality of care provided by GP-MHPs.

### *Participating GP-MHPs*

To ensure variation among participating GP-MHPs, purposive sampling was performed based on type of employment arrangement (i.e., employed by a general practice, self-employed, or seconded from an organization, such as a primary care or a mental health care organization). From the beginning of 2017, GP-MHPs were recruited via seven local/regional organizations located throughout central Netherlands and representing the different employment types. Additional recruitment took place via the National Association of GP-MHP (LV POH-GGZ). To ensure that sufficient patients participated, additional GP-MHPs were recruited (Fall 2018–Spring 2019) via two additional organizations (one was located in the northeast of the Netherlands) and a call on social media sites of the Trimbos Institute. Eventually, 64 GP-MHPs were included in this study, each of whom recruited one or more participating patients.

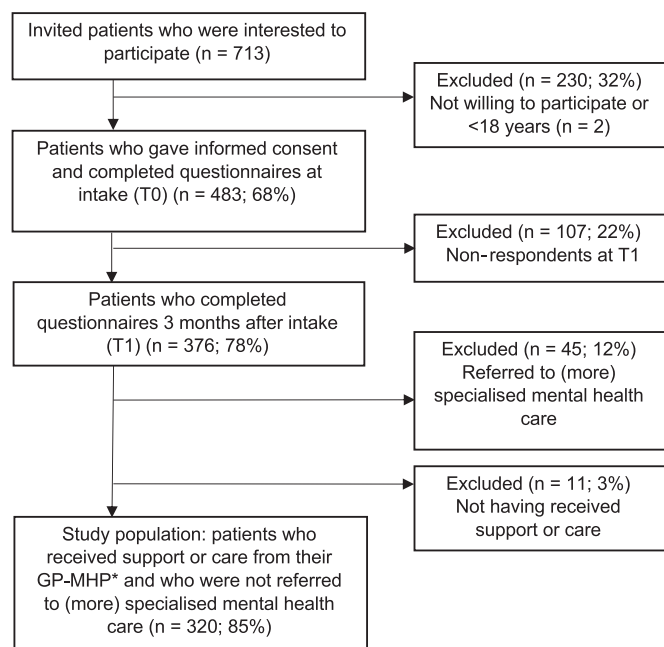
### *Participating patients*

Patient eligibility criteria were: being at least 18 years old; having an intake consultation with the GP-MHP; presenting with depressive, anxiety, or distress complaints; having not received mental health care in the past 12 months according to the GP-MHP; expecting to have at least two follow-up consultations according to the GP-MHP; having sufficient knowledge about the Dutch language and cognitive skills to fill in questionnaires; and having access to the Internet. Online study-related information was provided to interested patients such that they were able to make a well-considered decision whether to participate.

Figure 1 shows that 483 patients consented to participate and completed questionnaires within 2 weeks after the intake consultation (baseline measurement, T0). Of these, 376 patients (77.8%) completed the questionnaires at 3-month follow-up (T1). A nonresponse analysis revealed no differences between respondents and nonrespondents at T1 regarding their baseline characteristics. Our study examined effectiveness and efficiency of the care provided by GP-MHPs. Therefore, patients who were referred to (more) specialized mental health care ( $n = 45$ ) or who did not receive care from the GP-MHP ( $n = 11$ ) were excluded, resulting in a study population of 320 patients.

### *Measures*

Both at T0 and T1, patients completed questionnaires on sociodemographics, anxiety and depressive symptoms, quality of life, health care consumption, and productivity losses. Furthermore, GP-MHPs completed a questionnaire about their background characteristics and the organization of their function in daily practice. Also, after every consultation with a participating patient, GP-MHPs recorded characteristics of the care provided.



**Fig. 1** - Flow diagram of patient selection

\*Patients who had at least two consultations with a general practice mental health professional (GP-MHP) and who received psychological education (guidance and advice), short-term self-help/psychological guidance, relapse prevention, and/or monitoring/long-term guidance during at least one consultation.

## Dependent variables

### Change in QALYs

According to the guidelines for economic evaluations in health care provided by Care Institute Netherlands (12), the EuroQol questionnaire (EQ-5D-5L) has been used to calculate (changes in) health-related quality of life in terms of quality-adjusted life years (QALYs). The Dutch tariff for the EQ-5D-5L has been used to compute utilities (13). The change in QALYs was calculated by the area-under-the-curve (AUC) method using the utilities at T0 and T1. The change in QALYs ranged between -0.25 and 0.25 given that this is the maximum possible change in 3 months. A negative value indicated a deterioration of a patient's quality of life at 3-month follow-up, while a positive value indicated an improvement.

### Costs

The commonly used and validated questionnaire Treatment Inventory of Costs in Patients with psychiatric disorders (TIC-P) (14) was used to measure the health care consumption and productivity losses for participating patients in the past 3 months, both at T0 and T1. Information about the number and type of GP-MHP consultations was recorded by GP-MHPs for each patient.

The following types of costs were distinguished: health care costs, productivity costs, and patient and family costs (e.g., transportation costs). The Dutch manual for economic

evaluation in health care (12) was followed. The reference prices of the Dutch manual were combined with the information obtained from the TIC-P to determine costs. Due to the lack of available reference prices, cost prices of the GP-MHP consultations were obtained from insurance tariffs (15). Psychotropic medication costs were calculated by multiplying number of daily defined dosages (16) by the average prices (17). Absenteeism costs were defined as the days absent from work multiplied by the productivity cost of a paid worker per hour and the average working hours per day. Presenteeism costs were defined as less productive days multiplied by the productivity loss in these days, the productivity costs of a paid worker per hour, and the average daily working hours. Patient and family costs consisted of informal care and transportation costs. Informal care costs were defined as the time and associated costs a family member would be working on the unpaid work when the patient was not able to do this by themselves and was valued using the average wage of housekeeping as defined in the Dutch guideline for economic evaluations. All costs were expressed in Euros and converted to the price year 2018.

### Net monetary benefit

Net monetary benefit (NMB) was calculated by subtracting the costs per patient from the benefits ([change in QALYs × willingness-to-pay (WTP) threshold] – costs). The gain in QALYs was converted to monetary values to determine the “benefit.” In the Netherlands, the WTP for preventive interventions is often cited as €20,000 per QALY (18). Our study focused on patients with anxiety or depressive symptoms who received care from a GP-MHP. This can be considered preventive care aimed at preventing the development of full-blown mental disorders. Therefore, a gain of one QALY was set conservatively at €20,000.

### Potential predictors of variation in outcomes

#### Characteristics of the professional and function GP-MHP

Given that several characteristics were considered, an expert panel (consisting of two GP-MHPs, one GP, one representative of a patient organization, and three researchers) selected a priori characteristics that were essential from a policy perspective to be included in analyses: having a nursing background; pursuing or having completed a GP-MHP postbachelor's training; years of work experience as a GP-MHP; having 10 or more consultations on an average 8-hour working day; and being seconded (irrespective from which organization). Besides these variables, the following characteristics were considered by a statistical selection procedure: age; gender; years of work experience in a mental health profession; number of working hours per week as a GP-MHP; having regular consultation moments with the GP; having a short average waiting time (<2 weeks); using questionnaires always or often to support problem clarification or triage; using questionnaires always or often to monitor outcomes; having received sufficient continuing training (≥20 hours) in the previous 12 months; and having received sufficient peer consultation and/or supervision (≥6 times) in the previous 12 months.

### *Characteristics of the care provided*

The following characteristics as recorded by the GP-MHPs were considered: number of consultations, number of homework exercises, and treatment technique(s) provided during consultations. The following treatment techniques were distinguished: cognitive behavioral therapy techniques; behavioral activation; guided self-help care to improve coping and mental health; mindfulness or relaxation exercises; and solution-oriented or problem-solving treatment. No care characteristics were selected a priori.

### *Potential patient-related confounders*

The following baseline patient characteristics were considered: age, gender, education, living situation, working situation, ethnic origin, and severity of anxiety and depressive symptoms. The widely used and validated questionnaires Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) and Patient Health Questionnaire on Depression (PHQ-9) were used to measure severity of anxiety and depressive symptoms, respectively (19). A priori selected characteristics included age, gender, and GAD-7 and PHQ-9 scores.

### *Statistical analyses*

#### *Selection of potential predictors and confounders*

Additionally, to a priori selection, a statistical procedure was conducted to select potential predictors and confounders. This procedure removed variables that were redundant and unlikely to add any significant information to the final model using the Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO). LASSO is a regression analysis that performs regularization and variable selection in which a constraint is put on the sum of the absolute values of the model parameters (20). Separate models were run for change in QALYs and NMB per patient. The LASSO models were optimized using fivefold cross-validation in which the data were split into five subsets from which one was used as the test set and the other four were used for building a model. This procedure was repeated iteratively five times to choose the best fitting model. The LASSO regressions were performed with statistical software R version 3.5.2.

#### *Main analyses*

Regression models were used to examine the associations of selected GP-MHP-related characteristics with change in QALYs and NMB, while controlling for selected patient-related confounders. Clustered standard errors at the GP-MHP level were used to control for correlation between standard errors of patients treated by the same GP-MHP. Given the relatively low number of missing values, missing data were imputed using median imputation for numerical variables and an “unknown” category was added for categorical variables. Nonparametric stratified bootstrapping (1,000 replications) was performed to calculate 95% confidence interval (CI). Analyses were performed with STATA 12.0.

Given the explorative nature of our study and the relatively small sample size, alpha levels were set at 0.1. If a p value was less than 0.05, a result was considered significant; and if a p value was less than 0.1, a result was considered borderline significant.

### *Sensitivity analyses*

Main analyses were repeated: (a) while excluding patients who reported at T0 to have received mental health care utilization in the previous 3 months ( $n = 93$ ); (b) while excluding patients with minimal anxiety and depressive symptoms at T0 (i.e., GAD-7 and PHQ-9 scores:  $\leq 4$ ) ( $n = 38$ ); and (c) when taking a health care perspective (i.e., exclusion of productivity losses and patient and family costs).

## **Results**

### *Characteristics of study population*

Table I shows that considerable variation existed among the 64 GP-MHPs regarding measured characteristics, such as working experience, number of working hours per week, and employment arrangement. The number of patients per GP-MNP was on average 5 and ranged from 1 to 15. The GP-MNPs had a mean age of 51.2 years and were predominantly female.

Table II presents baseline patient characteristics. The patients were predominantly 30 years or older (73.7%), female (69.4%), married or living with a partner (66.7%), employee or entrepreneur (74.1%), and of Dutch origin (86.6%). The majority of the patients experienced mild to moderate severe anxiety (69.7%) and/or depressive (63.1%) symptoms.

### *Selected potential predictors and confounders*

In addition to a priori selected predictors and confounders, the LASSO method selected number of working hours per week as a GP-MHP, using mindfulness and/or relaxation exercises by the GP-MHP and patient's educational level for the model predicting change in QALYs (see supplementary table I). Work experience as a mental health care professional, using questionnaires always or often to monitor outcomes, number of homework exercises, patient's work situation, and patient's living situation were additionally selected for the model predicting NMB.

### *Change in QALYs*

Patients gained on average 0.022 QALYs at 3-month follow-up (range:  $-0.10$  to  $0.22$ ) (see Tab. IV). As shown in Table V, patients who were offered mindfulness and/or relaxation exercises demonstrated a QALY decrement compared to patients who received other treatment techniques. Other selected GP-MHP-related characteristics exerted no (borderline) significant effect. Of the selected patient-related confounders, more severe baseline anxiety symptoms were associated with a positive change in QALYs, while more severe depressive symptoms tended toward such an association.



**TABLE I** - Characteristics of participating GP-MHPs (n = 64)

	%, $\bar{X}$ (range)
Female gender	68.8
Age	51.2 (33–63)
<45	18.7
45–55	46.9
≥55	34.4
Nursing background	73.4
GP-MHP postbachelor's training degree (in progress or completed)	59.4
Mean work experience as a mental health care professional in years (range)	22.3 (1–41)
Mean working experience as a GP-MHP in years (range)	4.9 (0–14)
<2	18.8
2–4	29.7
4–8	35.9
≥8	15.6
Working hours per week as a GP-MHP	24.1 (6–40)
<16	15.6
16–28	45.3
≥28	39.1
Number of consultations on an average 8-hour working day	9.1 (4–15)
<10 face-to-face consults	56.2
≥10 face-to-face consults	43.8
Employment arrangement	
Employed by a general practice or self-employed	34.4
On a secondment basis	65.6
Regular consultation moments with GP	53.1
Average waiting time for new patients	
<2 wk	60.9
≥2 wk	39.1
Using questionnaires always or often to support problem clarification or triage	54.7
Always or often	
Using questionnaires always or often to monitor outcomes	20.3
Having received ≥20 h of continuing training (in the previous 12 mo)	67.2
Having received ≥6 times peer consultation or supervision (in the previous 12 mo)	76.6

GP-MHP = general practice mental health professional.

### Net monetary benefit

#### Costs

The mean total costs per patient were €5,220 in the 3-month period before intake consultation with the GP-MHP, and €3,864 in the 3-month follow-up period (Tab. III), resulting in a mean decrease of €1,356 per patient. This was mainly explained by decreases in mean productivity costs (€1,018) and patient and family costs (€286). Patient and family costs decreased mainly due to a decrease in unpaid work costs (€285).

**TABLE II** - Baseline characteristics of participating patients (n = 320)

	%, $\bar{X}$ (range)	Missing
Female gender	69.4	
Age at intake (years)	41.9 (18–72)	1
18–29	26.3	
30–44	33.2	
45–59	26.7	
≥60	13.8	
Living situation		
Married or living with a partner	66.9	
Other (single, divorced, widow)	33.1	
Educational level*		
Low	8.4	
Middle	52.2	
High	39.4	
Working situation		11
Employee or entrepreneur	74.1	
Disabled or unemployed	9.1	
Other (housewife/man, school, retirement)	16.8	
Ethnicity		
Dutch	86.6	
Migration background <sup>†</sup>	13.4	
Severity of anxiety symptoms <sup>‡</sup>	8.4 (0–20)	
Minimal (0–4)	19.4	
Mild (5–9)	42.8	
Moderate (10–14)	26.9	
Severe (15–21)	10.9	
Severity of depressive symptoms <sup>§</sup>	9.4 (0–27)	
Minimal (0–4)	19.1	
Mild (5–9)	36.6	
Moderate (10–14)	26.6	
Severe (15–27)	17.8	

\*Low: less than primary education, primary education, lower secondary education. Middle: higher secondary education, lower vocational education. High: higher vocational education, university.

<sup>†</sup>Migration background: a patient was born abroad, or at least one of the patient's parents was born abroad.

<sup>‡</sup>Based on Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7).

<sup>§</sup>Based on Patient Health Questionnaire (PHQ-9).

### Net monetary benefit

A positive NMB indicates that benefits were larger than the costs, and vice versa. The descriptive statistics of NMB are shown in Table IV. Table V shows that GP-MHPs with longer work experience (≥2 years) offered less efficient care than GP-MHPs with less than two years work experience. Also, the care of GP-MHPs with 10 to 20 years of work experience as a mental health care professional was less efficient compared to the care of GP-MHPs with less than 10 years of work experience. Furthermore, GP-MHPs who were seconded provided

**TABLE III** - Mean costs per patient during the 3 months before intake consultation and during the 3-month follow-up (€, 2018)

	Mean costs during 3 months before intake	Mean costs during 3-month follow-up
	n = 320	n = 320
<b>Health care costs</b>		
<i>Clinical consultation</i>		
General practitioner	167.5	107.5
Social worker	14.7	16.6
Physiotherapist	53.1	57.3
Psychologist	46.2	68.0
Outpatient clinic specialist	42.4	38.2
Addiction consultant	0.0	0.3
Occupational therapist	20.5	45.9
Total clinical consultations [95% CI]	344.4 [311.4-387.0]	333.9 [298.3-370.1]
<i>GP-MHP consultation</i>		
Face-to-face consultation		
Intake		17.4*
Short consult (<20 min)		2.9*
Long consult (>20 min)		5.7*
Home visit (<20 min)		4.3*
Home visit (>20 min)		7.1*
Other (call, mail, feedback, group)		1.5*
Total GP-MHP costs [95% CI]		38.8 [35.2-42.5]*
<i>Other health care cost</i>		
Day/night treatment hospital or mental health care center	25.0	30.8
Psychotropic medication	41.5	41.8
Total other health care costs [95% CI]	66.5 [43.7-98.1]	71.6 [43.0-124.6]
Total health care costs [95% CI]	410.9 [364.9-459.6]	442.7 [391.3-507.3]*
<b>Productivity costs</b>		
Absenteeism	3,277.4	2,795.9
Presenteeism	887.0	350.3
Total productivity costs [95% CI]	4,164.3 [3,629.3-4,767.5]	3,146.2 [2,569.8-3,862.4]
<b>Patient and family costs</b>		
Unpaid work	622.1	337.1
Transport costs	22.3	21.5
Total patient and family costs [95% CI]	644.5 [499.3-817.3]	358.6 [267.2-470.4]
<i>Total costs per patient [95% CI]</i>	5,219.7 [4,639.1-5,925.7]	3,863.7 [3,196.0-4,731.2]*

CI = confidence interval; GP-MHP = general practice mental health professional.

\*27 missing observations.

**TABLE IV** - Descriptive statistics of change in QALYs and NMB at 3-month follow-up

Dependent variables	n	Mean	Min	Q1	Q2	Q3	Max
ΔQALY change*	320	0.022	-0.102	0	0.018	0.039	0.219
NMB†	293	-3,421.02	-80,507.46	-3,774.26	-518.63	146.09	3,282.59

Descriptive statistics of study observations.

NMB = net monetary benefit; QALY = quality-adjusted life year.

\*Change in quality of life in 3 months.

†NMB in 3 months. The 27 missing observations resulted from the missing cost values.

**TABLE V** - Results of regression analysis predicting change in QALYs and NMB at 3-month follow-up

	$\Delta$ QALY change	NMB
<b>Characteristics of the professional and function GP-MHP</b>		
Nursing background	0.005 (0.005)	632.88 (857.83)
GP-MHP post-bachelor's training degree (in progress/completed)	0.005 (0.004)	-234.25 (567.60)
Work experience as a GP-MHP		
<2 years	Reference	Reference
2–4 years	-0.004 (0.005)	-2037.34** (897.75)
4–8 years	-0.002 (0.005)	-2882.94*** (923.75)
≥8 years	-0.012 (0.007)	-3675.57*** (1032.16)
Work experience as a mental health care professional		
<10 years		Reference
10–20 years		-2580.11** (1205.17)
20–30 years		-585.25 (1362.35)
≥30 years		-1322.22 (1249.68)
Working hours per week as a GP-MHP		
<16 hours	Reference	
16–28 hours	-0.008 (0.008)	
≥28 hours	0.001 (0.007)	
Employment arrangement		
Employed by a general practice or self-employed	Reference	Reference
Employed on a secondment basis	0.002 (0.004)	1872.71** (752.16)
Number of consults on an average 8-hour workday		
<10 face to face consults	Reference	Reference
≥10 face to face consults	0.002 (0.004)	-755.62 (653.19)
Using questionnaires to monitor outcomes		
Sometimes/rarely/never		Reference
Always/often		-826.73 (744.97)
<b>Characteristics of the care provided</b>		
Number of homework exercises†		-279.35* (164.00)
Other treatment	Reference	
Mindfulness/relaxation exercises	-0.009** (0.004)	
Unknown†	-0.009 (0.007)	
<b>Baseline patient characteristics</b>		
Age	-0.000 (0.000)	-56.92* (33.27)
Female gender	-0.001 (0.004)	474.77 (777.95)
Educational level		
Low	Reference	
Middle	0.014 (0.010)	
High	0.006 (0.011)	
Working situation		
Employee or entrepreneur		Reference
School, housewife/man or retired		3022.42*** (591.48)
Disabled or unemployed		3624.13*** (574.08)
Unknown‡		2138.87 (1571.35)
Living situation		
Other		Reference
Living together/married		-737.82 (603.36)
Severity of anxiety symptoms (GAD-7)	0.002** (0.001)	192.77** (86.81)
Severity of depressive symptoms (PHQ-9)	0.001* (0.001)	-326.10*** (84.97)
Constant	-0.011 (0.015)	2868.15* (1460.14)
N	320	320
N-clusters	64	64
R-squared	0.184	0.166

GAD = Generalized Anxiety Disorder; GP-MHP = general practice mental health professional; NMB = net monetary benefit; PHQ = Patient Health Questionnaire; QALY = quality-adjusted life year.

\*  $p < 0.1$ . Robust standard errors in parentheses, clustered at the GP-MHP level, \*\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.01$ .

† 27 missing observations

‡ 11 missing observations

more efficient care than GP-MHPs who were employed by a general practice or self-employed. Finally, a higher number of homework exercises tended to be related to a negative NMB. Regarding the selected patient-related confounders, older age of patients tended to be associated with a negative NMB. Moreover, care provided to patients who were not an employee or entrepreneur was more efficient than that offered to employees and entrepreneurs. Finally, more severe baseline depressive symptoms were negatively associated with NMB, whereas more severe baseline anxiety symptoms showed a positive relationship.

### **Sensitivity analyses**

In the first sensitivity analyses, patients who reported mental health care utilization in the 3 months before intake consultation with the GP-MHP were excluded ( $n = 93$ ). Results showed that providing mindfulness and/or relaxation exercises was no longer negatively associated with change in QALYs at 3-month follow-up (supplementary tables II and III). More severe baseline anxiety and depressive symptoms remained associated with a positive change in QALYs. A new finding was that patients with middle or high levels of education tended to show QALY improvement compared to those with a low educational level. Regarding the model predicting NMB, results were largely robust. Compared to the original analysis using the total study population, a new finding was that the other categories of long work experience (20–30; and  $\geq 30$  years) as a mental health care professional also were/ tended to be negatively associated with NMB, while number of homework exercises had no longer a borderline effect.

In the second sensitivity analyses, patients with minimal baseline anxiety and depressive symptoms were excluded ( $n = 38$ ). Regarding the model predicting change in QALYs, the effects of offering mindfulness and/or relaxation techniques and baseline severity of anxiety and depressive symptoms remained. The sensitivity analysis predicting NMB also identified the same GP-MHP-related characteristics and patient-related confounders as the original analysis using the total study population.

When performing the NMB regression from a health care perspective (i.e., exclusion of productivity losses and patient and family costs), the only remaining significant predictor was patients' severity of anxiety symptoms at baseline (supplementary table IV), which was also shown to be a strong predictor of gain in QALYs at follow-up in the base case analyses. Given that the difference in costs between baseline and follow-up diminishes when taking a health care perspective, it is not surprising that results of this analysis more closely resemble the results of the QALY analysis.

### **Discussion**

The study explored whether GP-MHP-related characteristics influence short-term effectiveness (in terms of change in QALYs) and efficiency (in terms of NMB) of the care provided by GP-MHPs to adult patients with anxiety or depressive symptoms in Dutch general practice. First, the QALY results are discussed, followed by the NMB results.

Receiving mindfulness and/or relaxation exercises was associated with a QALY decrement as compared to receiving other treatment techniques. This may indicate that mindfulness and/or relaxation techniques were offered relatively frequently to more complex patients who are less likely to recover within 3 months, or that these techniques are relatively less effective in the short term. Regarding patient-related characteristics, having more severe anxiety and/or depressive symptoms at baseline was, or tended to be, associated with a QALY improvement. These findings may reflect that patients in a more severe baseline (mental health) state have more room for improvement.

Having longer work experience ( $\geq 2$  years) as a GP-MHP was associated with less efficient care. Also, having longer work experience (10–20 years) as a mental health professional was related to a negative NMB. Possibly, more complex patients, who are less likely to recover within 3 months and more likely to incur higher costs during this period, are perceived as intrinsically challenging by more experienced GP-MHPs, leading to the decision to treat these patients rather than referring them to (more) specialized mental health care. Furthermore, GPs may be less hesitant to refer more complex patients to more experienced GP-MHPs. Indeed, post hoc analyses revealed that the patients of GP-MHPs with longer work experience (i.e. 2–4; 4–8; and  $\geq 8$  years) had lower baseline utilities (resp. 0.74; 0.74; and 0.71) and higher costs during 3-month follow-up (resp. €3,193; €4,332; and €5,913) than the patients of GP-MHPs with little work experience ( $< 2$  years) (baseline utility: 0.78; costs: €2,629). The finding that the number of homework exercises tended to be negatively related to NMB might also be explained in terms of complexity of patients: it is likely that more complicated problems require a higher number of homework assignments.

Being seconded rather than being employed by a general practice or being self-employed exerted a positive effect on NMB, suggesting more efficient care. To better interpret this finding, a post hoc analysis was performed in which type of employment arrangement was further categorized (reference category: employed by a general practice) (supplementary table V). Being self-employed and being seconded from an organization in which primary care and mental health care organizations collaborate were associated with a positive NMB compared to being employed by a general practice, while being seconded from a mental health organization tended towards such a relationship. This may suggest that these types of employment arrangement promote collaboration and timely referral between professionals working in general practice and mental health care. Several patient-related confounders were related to NMB. Older age of patients tended to show a negative association, which is understandable given that older patients encounter higher costs. Additionally, unemployed patients had a higher NMB than employed patients, which is expected since only the latter incur productivity losses. Finally, more severe baseline depressive symptoms were associated with costs that increasingly outweighed the benefits (based on QALY gain), whereas greater baseline anxiety symptoms were related to benefits that increasingly outweighed the costs.

Sensitivity analyses excluding patients with minimal baseline anxiety and depressive symptoms showed similar results. Also, when excluding patients who reported mental health care utilization in the 3 months before intake consultation with the GP-MHP ( $n = 93$ ), most of the identified predictors remained (borderline) significant (except for the negative effect of receiving mindfulness and/or relaxation exercises on QALYs). This suggests that results are largely robust to these changes in study population.

Study strengths include the prospective design, the use of established patient questionnaires, and the wide range of potential GP-MHP-related characteristics and patient-related confounders considered. Yet, some limitations merit discussion. First, given the exploratory nature of the study without a control condition, no causal inferences can be drawn. Second, the GP-MHPs may be unrepresentative of the population. However, they were comparable to members of the LV POH-GGZ in terms of age, gender, and work experience. Third, it is possible that patients in a better mental health state were more likely to participate since other patients may have preferred to focus solely on recovery, leading to a study population in which more severe patients were underrepresented. Fourth, almost 30% of the patients reported recent use of mental health care at baseline. This exclusion criterion could have been overlooked by a GP-MHP, or a patient did not report this to the GP-MHP when invited for participation. Fifth, the registration of GP-MHPs about the characteristics of the care provided to participating patients may be incomplete. Sixth, the sensitivity of the EQ-5D-5L to detect changes could be questioned given its generic character and ceiling effects demonstrated in other studies (21,22). Seventh, the WTP for one QALY was set relatively low (equal to the WTP for preventive interventions). Possibly, the disease burden associated with early stages of depressive and anxiety disorders is higher. The conservative WTP would have made it harder to detect significant positive effects on NMB. Lastly, this study focused on a short-term 3-month follow-up. It is important to study longer-term effects to see if improvements in QALYs and reductions in resource utilization are sustainable.

In conclusion, this study showed that the mean quality of life of adult patients with anxiety or depressive symptoms improved at 3 months after intake consultation with the GP-MHP. Furthermore, the mean total costs per patient during the 3-month follow-up period decreased compared to the 3 months before intake, resulting largely from an increase in productivity. These findings seem to imply that the care provided by GP-MHPs contributes to improving patients' functioning. Some GP-MHP-related characteristics appear to influence short-term effectiveness and efficiency of the care provided. Further research is needed to confirm and better explain these findings and to examine longer-term effects.

## Disclosures

Financial support: This study was funded by the Netherlands Organization for Health Research and Development (ZonMw), grant application number 50-53120-98-020. This study has been approved by the internal Ethics Committee of the Trimbos Institute, Utrecht, The Netherlands. Conflict of interest: Audry Kenter is working as a GP-MHP, but has no further conflicts of interest. Likewise, all other authors have nothing to declare.

## References

- de Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S. De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. Utrecht: Nemesis-2: Opzet en eerste resultaten, Trimbos Instituut (Netherlands Institute of Mental Health and Addiction) 2010.
- WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.
- Mnookin S, Kleinman A, Evans T. Out of the shadows: making mental health a global development priority. Washington, DC: World Bank Group 2016.
- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiat*. 2016;3(2):171-178.
- WHO. Integrating mental health into primary care: a global perspective. Geneva: World Health Organization 2008.
- Trend rapport GGZ. Versterking van de GGZ in de huisartsenpraktijk. Terugblik, stand van zaken en vooruitblik. Utrecht: Timbos Instituut (Netherlands Institute of Mental Health and Addiction) 2014.
- Magnée T, Schellevis FG, Verhaak PF. Developments in mental health care in Dutch general practices: an overview of recent studies. *Tijdschr Psychiatr*. 2019;61(2):126-134.
- Vektis. Zorgthermometer Inzicht in de GGZ. Zeist: Vektis 2017.
- van Es M, Nicolai L. Hoe gaat het met de praktijkondersteuner-ggz? *Tijdschr praktijkondersteuning*. 2015;10(2):42-48.
- Magnée T, de Beurs D, Schellevis F, Verhaak P. Steeds belangrijkere rol huisartsenpraktijk bij psychische problemen. *Huisarts Wet*. 2018;61(11):14-17.
- Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV). Functie- en competentieprofiel POH-GGZ 2014. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) 2014.
- Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie 2015.
- Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SM, de Wit GA, Prenger R, Stolk EA. Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D. *Value Health*. 2016;19(4):343-352.
- Bouwmans C, De Jong K, Timman R, et al. Feasibility, reliability and validity of a questionnaire on healthcare consumption and productivity loss in patients with a psychiatric disorder (TIC-P). *BMC Health Serv Res*. 2013;13(1):217.
- Independer. Huisartstarieven 2017. <https://www.independer.nl/huisarts/info/wat-kost-een-huisarts/huisartstarieven.aspx>. Accessed October 23, 2019.
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas Geneesmiddelen. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. Accessed October 10, 2019.
- Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten. <https://www.medicijnkosten.nl/>. Accessed October 10, 2019.
- Brouwer W, van Baal P, van Exel J, Versteegh M. When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making. *Eur J Health Econ*. 2019;20(2):175-180.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. <https://www.phqscreeners.com/select-screener>. Accessed October 5, 2019.
- Fonti V, Belitser E. Feature selection using lasso. VU Amsterdam Research Paper in Business Analytics 2017.
- Wiebe S, Guyatt G, Weaver B, Matijevic S, Sidwell C. Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):52-60.
- Wijnen BFM, Mosweu I, Majoie MHJM, et al. A comparison of the responsiveness of EQ-5D-5L and the QOLIE-31P and mapping of QOLIE-31P to EQ-5D-5L in epilepsy. *Eur J Health Econ*. 2018;19(6):861-870.

# Cost of illness del carcinoma cutaneo a cellule squamose (CSCC)

Andrea Marcellusi<sup>1,2</sup>, Chiara Bini<sup>1</sup>, Ketty Peris<sup>3,4</sup>, Paolo Antonio Ascierto<sup>5</sup>, Francesco Saverio Mennini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre for Economics and International Studies-Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University "Tor Vergata", Rome - Italy

<sup>2</sup>Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University, London - UK

<sup>3</sup>Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome - Italy

<sup>4</sup>UOC di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome - Italy

<sup>5</sup>Melanoma. Cancer Immunotherapy and Development Therapeutics Unit, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione "G. Pascale", Napoli - Italy

## Cost of illness of cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)

**Background:** Cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) is the second most frequent form of nonmelanoma skin cancer (NMSC) and accounts for 20-25% of skin cancers (AIOM Guidelines 2019).

**Objectives:** The aim of this study was to estimate the total annual direct costs incurred by the National Health Service for the management and treatment of CSCC and advanced CSCC patients in Italy.

**Methods:** An incidence-based cost of illness (COI) model was developed to estimate direct costs associated with the treatment and management of CSCC patients in Italy. The identified treatment pathway was validated with a team of clinical experts and was distinguished between resectable CSCC and locally advanced CSCC or metastatic CSCC. Treatments costs were obtained through the analysis of the National Hospital Discharge Database (HDD) for the years 2015-2018; monitoring and terminal care costs were obtained from national tariffs of outpatient care service and from the literature respectively.

**Results:** Associating the estimated costs for each phase of the treatment pathway with the proportion of patients present in each phase, the COI model estimated an annual economic burden of about € 25.9 million for the management and treatment of patients with CSCC in Italy, € 2.7 million of which were associated to patients with advanced CSCC. The average cost per patient with advanced CSCC was higher compared to that of patient with resectable CSCC (€ 4,490 vs € 2,236 respectively).

**Conclusions:** Our analysis showed that advanced CSCC patients are associated with a higher average cost than patients with resectable CSCC.

**Keywords:** Cutaneous squamous cell carcinoma, Disease cost, Economic burden of Disease, Skin cancers

## Introduzione

Il carcinoma squamocellulare della cute (Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, CSCC) è un tumore epiteliale caratterizzato dalla proliferazione maligna dei cheratinociti (1-4). Il CSCC può essere sostanzialmente classificato in una

forma in situ (malattia di Bowen) e in una forma invasiva. I più noti fattori di rischio includono la fotoesposizione cronica, il sesso maschile, l'età avanzata, il fumo e condizioni di immunodepressione, oltre a genodermatosi (p. es., xeroderma pigmentoso). I dati AIRTUM hanno stimato, per il 2018, circa 83.000 nuovi casi di carcinoma cutaneo non melanoma (5). Il CSCC costituisce la seconda forma più comune di carcinoma cutaneo non melanoma (Non Melanoma Skin Cancer, NMSC) dopo il carcinoma basocellulare (6,7), rappresentando il 20-25% dei tumori cutanei, secondo le Linee Guida AIOM 2019 (3). I dati epidemiologici relativi al CSCC risultano scarsi, in quanto tale neoplasia cutanea maligna non è inclusa in molti registri tumori o, se inclusa, solitamente viene registrato solo il primo caso insorgente, nonostante il frequente verificarsi di lesioni successive per questa tipologia di tumore (8). Inoltre, la sua tracciabilità può risultare incompleta, poiché la gestione di tale neoplasia può essere effettuata sia nel setting ambulatoriale convenzionato sia nel setting privato non convenzionato (8). Uno studio condotto nel 2018 da AIRTUM

**Received:** July 3, 2020

**Accepted:** November 23, 2020

**Published online:** December 28, 2020

### Indirizzo per la corrispondenza:

Chiara Bini  
Economic Evaluation and HTA (EEHTA), Faculty of Economics  
University "Tor Vergata"  
Via Columbia 2  
00133 Rome - Italy  
chiara.stat@gmail.com

su 22 registri tumori appartenenti al distretto del nord, del sud e delle isole (popolazione osservata di oltre 14 milioni di persone) ha stimato un numero di casi di tumore primitivo della cute pari a 127.879; tale numero è stato stimato selezionando i tumori primitivi della cute squamocellulari e basocellulari (M807\*, M808\* e M809\*, secondo la classificazione ICDO3) a morfologia invasiva, diagnosticati in periodi diversi a seconda della disponibilità dei dati dei registri (9).

A differenza del carcinoma basocellulare (Basal Cell Carcinoma, BCC), il quale raramente metastatizza, il CSCC può avere una diffusione metastatica inizialmente a livello dei linfonodi regionali e, successivamente, in siti e organi distanti rispetto al tumore primitivo (1,2). In uno studio prospettico condotto su una popolazione di 615 pazienti con CSCC resecato chirurgicamente, il tasso di metastasi è risultato pari al 4% dopo un follow-up mediano di 43 mesi (10); in un ampio studio di coorte condotto nel Regno Unito su 1122 pazienti con 1495 tumori, il tasso di metastasi è risultato pari all'1,2%, con l'85% delle metastasi localizzato nella regione della testa e del collo (11). I dati europei più recenti sul rischio metastatico provengono dal National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS) del Regno Unito: l'incidenza cumulativa di metastasi locoregionali o distanti dopo un follow-up mediano superiore ai 15,2 mesi è risultata pari al 2,1% (1,1% nelle donne, 2,4% negli uomini) nel periodo 2013-2015. La maggior parte dei CSCC metastatici (85,2%) è stata diagnosticata entro 2 anni dal CSCC primario. Per la maggior parte dei pazienti con CSCC metastatico, i siti della metastasi erano la testa e i linfonodi del collo o parotidi (73,6%) (12).

L'asportazione chirurgica è il trattamento di scelta, in quanto consente di confermare istologicamente il tipo di tumore e di valutare i margini di resezione (4). Tuttavia, in un numero limitato di casi, ossia quando i pazienti non sono candidabili all'intervento chirurgico o lo rifiutano, possono essere utilizzate altre opzioni terapeutiche, come radioterapia, crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica o terapie topiche (4). Nei pazienti con CSCC metastatico le metastasi vengono asportate chirurgicamente solo se il numero, le dimensioni e la sede consentono una rimozione completa dei siti metastatici in assenza di controindicazioni alla chirurgia e qualora questa non fosse demolitiva e/o invalidante. Terapie locali, come la radioterapia o l'elettrochemioterapia, possono essere impiegate come opzioni palliative, quando la chirurgia non è indicata (4); con riferimento alle terapie sistemiche, essendo il CSCC avanzato un evento raro, le evidenze scientifiche risultano scarse e, fino a poco tempo fa, nessuna terapia sistemica era stata formalmente approvata per il trattamento del CSCC avanzato (2). Le attuali Linee Guida AIOM raccomandano, con una forza positiva debole, per via della qualità delle evidenze giudicata molto bassa, la chemioterapia a base di platino come possibile opzione di prima linea nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute in fase recidivata e/o metastatica, non suscettibili di terapia con finalità curativa (3); per contro, dalle stesse Linee Guida, emerge la necessità (con raccomandazione positiva forte) di integrare, in presenza di malattia avanzata/metastatica, cure palliative precoci (3).

Cetuximab (antiEGFR), menzionato nelle Linee Guida AIOM, per quanto in assenza di indicazione all'uso in Italia,

ha ottenuto, in una popolazione non sottoposta a chemioterapia, un tasso di risposta del 28% in un setting recidivo/metastatico (13). Recentemente, cemiplimab, farmaco immunoterapico anti PD-1 autorizzato per l'immissione in commercio dall'European Medicines Agency (EMA) a giugno 2019 (14) e recentemente approvato in Italia per la terapia del CSCC avanzato, ha dimostrato risultati importanti in un gruppo di pazienti con malattia localmente avanzata senza indicazioni chirurgiche e radioterapiche o con malattia metastatica, con una risposta rispettivamente del 50% e del 48% (15); le Linee Guida AIOM 2019 sottolineano come tali dati potrebbero rappresentare una nuova arma terapeutica in questo setting di malattia, così come definito dalle Linee Guida EADO 2020 (2).

Con riferimento alla stima dei costi associati a questa neoplasia, un recente studio condotto dalla Fondazione Ricerca e Salute (ReS) e dal consorzio interuniversitario italiano CINECA su database amministrativi contenenti informazioni per oltre 7 milioni di soggetti ha stimato un costo medio annuo associato a un paziente con CSCC avanzato e non resecabile pari a € 10.281; tale stima si componeva, per il 42%, di costi associati alle ospedalizzazioni, per il 33,7% di costi relativi alle prescrizioni di farmaci e per il 24,3% di costi afferenti a servizi ambulatoriali e visite (8). Sempre recentemente, uno studio condotto su dati real-world negli Stati Uniti su pazienti con CSCC che erano stati sottoposti a dissezione linfonodale, chemioterapia e/o radioterapia ha stimato un costo medio totale CSCC-specifico pari a \$ 18.409,05, con un costo medio mensile per paziente di \$ 7385,82 (16). Tali costi sono stati stimati a partire dalla data indice, ossia dalla prima data per cui ciascun paziente con CSCC risultava soddisfare uno dei seguenti criteri di inclusione:  $\geq 1$  dissezione linfonodale,  $\geq 1$  chemioterapia con radioterapia in  $\geq 2$  campi di trattamento o un codice metastatico secondario in concomitanza con la diagnosi primaria di CSCC. La maggior parte dei pazienti con CSCC inclusi nello studio aveva ricevuto un trattamento di tipo chirurgico, mentre solo un quarto di essi era stato trattato con una terapia sistemica e/o radioterapia. Lo studio ha sottolineato come il trattamento dei pazienti con CSCC avanzato risultasse caratterizzato da costi considerevoli, paragonabili ai costi stimati per altri tumori della pelle (il costo mensile stimato per un paziente con melanoma metastatico nel 2013 è risultato pari a \$ 12.111) (16).

A oggi non risultano presenti in letteratura studi di valutazione economica che abbiano stimato i costi a carico del SSN per il CSCC nella fase resecabile. L'obiettivo di questo studio è stato, pertanto, quello di sviluppare un modello di COI in grado di stimare i costi associati alla gestione e al trattamento dei pazienti con CSCC sia resecabile che in fase avanzata non resecabile, in Italia. In particolare, si è tentato di quantificare il peso economico associato ai nuovi pazienti con diagnosi di CSCC secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

## Metodi

Il modello è stato sviluppato a partire dalla stima dei pazienti incidenti e considerando un orizzonte temporale pari a un anno. Il costo medio annuo associato ai pazienti incidenti

con CSCC è stato stimato mediante la ricostruzione del percorso terapeutico per i pazienti con CSCC, distinguendo i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente dai pazienti con CSCC localmente avanzato non candidabile a chirurgia curativa e radioterapia curativa o con CSCC metastatico (CSCC avanzato). Al fine di mantenere una prospettiva nazionale dell'analisi e una valutazione della malattia coerente con la pratica clinica attuata dal nostro SSN, è stato costituito un board di esperti con elevata esperienza nell'ambito clinico di analisi: Dr. Ascierto, Direttore dell'Unità Operativa Complessa, Oncologia Sperimentale Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione "G. Pascale" di Napoli, e Prof.ssa Peris, Professore ordinario di Dermatologia e Venereologia presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore e Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Dermatologia presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS di Roma. Entrambi gli esperti sono panelisti di Linee Guida nazionali (3) e internazionali (1,2) e hanno partecipato a 3 expert meeting board per la validazione della metodologia, dei parametri e dei risultati del modello.

In corrispondenza di ciascuna fase del percorso terapeutico è stato stimato il costo medio annuo delle risorse sanitarie impiegate per il trattamento di un paziente con CSCC.

I costi unitari delle visite specialistiche sono stati ottenuti dal nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale (17), i costi ospedalieri sono stati stimati selezionando dal database delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) i ricoveri di interesse valorizzati sulla base delle tariffe nazionali per la remunerazione dell'assistenza ospedaliera (18), mentre il costo del trattamento di fine vita è stato ottenuto dalla letteratura più recente (19). In particolare, la tipologia delle visite specialistiche erogate nella comune pratica clinica per il trattamento di un paziente con CSCC e la relativa frequenza con la quale il paziente vi si sottopone sono state fornite dal team di clinici esperti coinvolto nello studio.

### Struttura del modello

Nella Figura 1 è riportato il percorso terapeutico per i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente con finalità curativa e per i pazienti con CSCC non resecabile.

Per i pazienti con CSCC resecabile, il trattamento chirurgico nel modello si assume sia risolutivo nel 100% dei casi e all'intervento segue una fase di monitoraggio mediante l'impiego di esami strumentali (ecografie, osservazioni dermatologiche in epiluminescenza, esami radiologici, ecc.) e visite di controllo. I pazienti con CSCC non resecabile vengono sottoposti a trattamenti non chirurgici come radioterapia e chemioterapia; al termine della terapia, una quota dei pazienti potrà ottenere una risposta completa al trattamento (alla quale seguirebbe una fase di monitoraggio), passare al trattamento chirurgico, morire a causa della malattia, ripetere il trattamento non chirurgico.

### Parametri epidemiologici

Tenendo in considerazione i tumori squamocellulari primitivi cutanei di tipo invasivo, a oggi, in Italia, si stimano

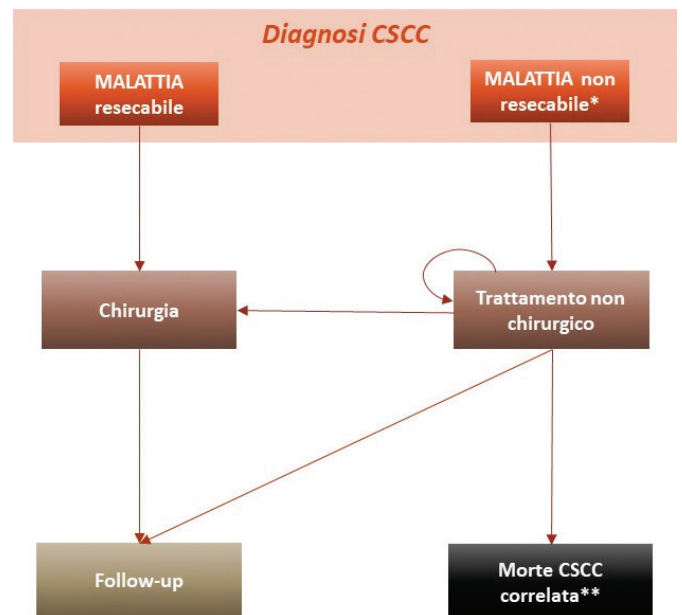


Fig. 1 - Percorso terapeutico di un paziente con CSCC.

\*Comprende anche "co-morbidità" e/o altri criteri che renderebbero (a giudizio clinico) la malattia non resecabile (p. es., demolizione eccessiva con impatto su funzionalità e/o QoL...)

\*\*Morte correlata alla malattia e non al trattamento

circa 11.000 pazienti incidenti con CSCC (5,9,20). Assumendo che circa il 5% dei pazienti vada incontro a una forma avanzata (non resecabile), è stato possibile stimare un numero di pazienti con CSCC avanzato pari a circa 600 soggetti (1, 2, opinione fornita dagli esperti clinici coinvolti nello studio).

Il trattamento chirurgico risulta risolutivo per la maggior parte dei pazienti con CSCC resecabile (specialmente se in fase precoce) mentre, tra i pazienti con CSCC non resecabile, il 27% entra in una fase di *follow-up* (pazienti che hanno raggiunto una risposta parziale) (21), il 43% ripete il trattamento non chirurgico (pazienti con malattia stabile) (21), il 17% viene sottoposto al trattamento chirurgico, mentre il restante il 13% muore a causa della malattia (21).

### Parametri di costo

I costi relativi al trattamento chirurgico e ai trattamenti non chirurgici sono stati ottenuti mediante la consultazione delle schede di dimissione ospedaliera relativamente agli anni dal 2015 al 2018. Per la stima del costo del trattamento chirurgico, sono stati selezionati tutti i ricoveri con diagnosi principale o prima secondaria di "Altri tumori della pelle" (ICD 9 CM 173.xx indicativo dei tumori non melanoma), per cui risultava associato un DRG chirurgico (Tab. I); per la stima del costo del trattamento non chirurgico, sono stati selezionati tutti i ricoveri con diagnosi principale o prima secondaria con codice ICD 9 CM 173.xx, per cui risultava associato o il DRG 409 (Radioterapia) o il DRG 410 (Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta) (Tab. I). Il costo medio annuo



**Tabella I** - Voci di costo considerate nel modello

Voce di costo	Costo per paziente/anno	Fonte	Note
Trattamento chirurgico	€ 1872,0	SDO 2015-2018	Criteri di selezione: Diagnosi ICD 9 CM 173.xx "Altri tumori della pelle" AND DRG chirurgico
Trattamento non chirurgico	€ 2739,9	SDO 2015-2018	Criteri di selezione: Diagnosi ICD 9 CM 173.xx "Altri tumori della pelle" AND DRG 409 (Radioterapia) OR DRG 410 (Chemioterapia)
Follow-up	€ 363,8	Tariffario nazionale assistenza specialistica	4 osservazioni dermatologiche (Cod. 89.39.1 Osservazione dermatologica in epiluminescenza) + 4 ecografie dell'addome (Cod. 88.74.1 Ecografia dell'addome superiore) + 1 valutazione per immagini del torace (Cod. 87.41 Tomografia computerizzata (TC) del torace) + 4 visite generali (Cod. 89.7 Visita generale)
Best Supportive Care	€ 1194,4	Johnston et al. 2012 (19)	Attualizzato al 2018 – Italy (100% hospice cost)

per paziente che si sottopone al trattamento chirurgico o non chirurgico è stato ottenuto come valore medio dei costi per paziente stimati in corrispondenza di ciascun anno considerato nell'analisi delle SDO (dal 2015 al 2018).

Con riferimento alla fase di monitoraggio, i clinici coinvolti nello studio si sono trovati d'accordo nell'affermare che il paziente con CSCC nella comune pratica clinica si sottopone a 4 osservazioni dermatologiche (Cod. 89.39.1 – Osservazione dermatologica in epiluminescenza), a 4 ecografie dell'addome (Cod. 88.74.1 – Ecografia dell'addome superiore), a una valutazione per immagini del torace (Cod. 87.41 – Tomografia computerizzata (TC) del torace) e a 4 visite generali (Cod. 89.7 – Visita generale) (Tab. I).

Il costo associato al trattamento di fine vita è stato ottenuto dal lavoro di Johnston et al. pubblicato nel 2012 (19), il quale ha stimato i costi sanitari associati ai pazienti con melanoma arruolati nello studio MELODY in Italia, Francia e Regno Unito.

## Risultati

La combinazione delle informazioni epidemiologiche e delle voci di costo associate a ciascuna fase del percorso terapeutico, sia per i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente sia per i pazienti con CSCC non resecabile, ha permesso di stimare una spesa complessiva annua a carico del SSN e associata alla gestione e al trattamento dei pazienti incidenti (circa 11.000) con CSCC in Italia pari a circa € 25,9 milioni; di questi, circa € 2,7 milioni sono risultati attribuibili alla gestione e al trattamento dei soli pazienti con CSCC non resecabile. Nella Figura 2 sono riportati il numero di pazienti, il costo medio per paziente ed il costo totale associati a ciascuna fase di entrambi i percorsi diagnostico-terapeutici. In termini di costi medi annui, il costo medio annuo associato alla gestione e al trattamento di un paziente con CSCC avanzato è risultato più elevato rispetto al costo medio annuo associato a un paziente con CSCC resecabile chirurgicamente (€ 4490 vs € 2236).

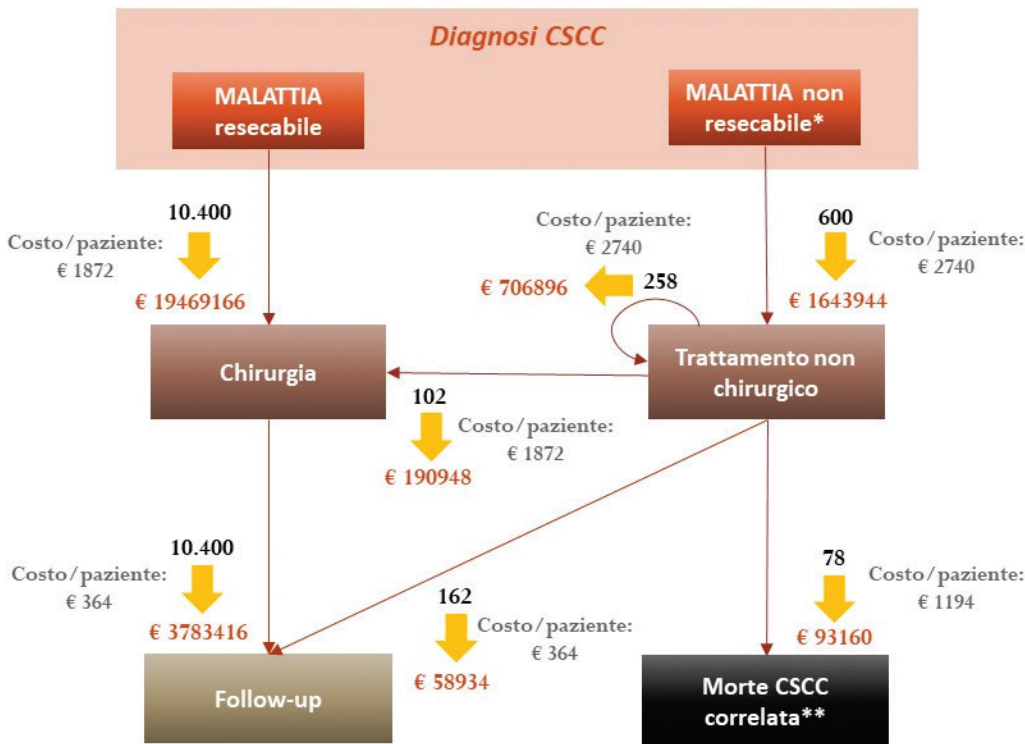
## Discussione

Sebbene, nella maggior parte dei CSCC, la malattia venga eradicata con successo mediante escissione chirurgica, un sottogruppo di pazienti progredisce a una fase avanzata della malattia. La corretta identificazione dei soggetti con CSCC aggressivo potrebbe portare a una gestione precoce di questi pazienti, con una probabilità di miglioramento della prognosi e della qualità della vita.

L'analisi condotta in questo studio ha permesso di stimare un costo medio annuo per un paziente con CSCC avanzato pari a € 4490 e una spesa complessiva annua associata alla gestione e al trattamento dei pazienti con CSCC non resecabile pari a circa € 2,7 milioni.

Fino ad oggi dalla letteratura non sono emersi studi che abbiano cercato di quantificare a livello nazionale il *burden* economico associato a questi pazienti; l'unico che abbia tentato di valutare i costi diretti associati a questa neoplasia è lo studio condotto di recente dalla Fondazione Ricerca e Salute (ReS) e dal consorzio interuniversitario italiano CINECA, il quale ha stimato un costo medio annuo associato a un paziente con CSCC non resecabile avanzato pari a € 10.281 (8). Tale costo risulta di gran lunga superiore al costo medio annuo per paziente con CSCC non resecabile stimato in questo studio (€ 4490), e questa divergenza risulta attribuibile alla diversa tipologia del disegno dello studio (lo studio ReS-CINECA è uno studio osservazionale) e al fatto che l'analisi condotta da ReS-CINECA ha incluso al suo interno voci di costo che non sono state considerate all'interno di questo studio, come, ad esempio, l'assistenza farmaceutica, la quale, inoltre, risultava pesare per il 33,7% sul costo totale stimato.

Dalla letteratura sono emersi principalmente studi di valutazione economica relativi ai pazienti con melanoma (22-24). In assenza di dati relativi al percorso diagnostico-terapeutico standard dei pazienti con CSCC e data l'affinità di tale percorso con quello dei pazienti con melanoma, l'analisi si è basata sulle evidenze disponibili per i pazienti con melanoma. Tra gli studi di valutazione economica riferiti ai pazienti con



**Fig. 2** - Numero di pazienti incidenti, costo medio per paziente e costo totale per tipologia di trattamento e fase del percorso diagnostico-terapeutico.

\*Comprende anche "co-morbidity" e/o altri criteri che renderebbero (a giudizio clinico) la malattia non resecabile (p. es., demolizione eccessiva con impatto su funzionalità e/o QoL...)

\*\*Morte correlata alla malattia e non al trattamento

melanoma emersi dalla letteratura, il costo medio annuo per paziente con melanoma in stadio III non resecabile o stadio IV è risultato essere pari a € 3456 (23) e pari a € 3746, rispettivamente (24). Lo studio più recente emerso dalla letteratura in merito alla stima dei costi diretti associati al melanoma è risultato quello di Buja et al. 2018 (22), che ha stimato i costi diretti del melanoma per stadio di malattia e fase di diagnosi e trattamento, facendo riferimento alle Linee Guida elaborate dall'AIOM per il melanoma cutaneo. In questo studio, il costo medio annuo associato all'intero percorso terapeutico di un paziente con melanoma variava da € 149 (per un paziente con malattia in stadio 0) a € 66.950 (per un paziente con malattia in stadio IV).

Le analisi emerse dalla letteratura relative ai pazienti con melanoma hanno considerato voci di costo aggiuntive rispetto a quelle considerate nel presente studio, come il costo delle visite in Pronto Soccorso e il costo di gestione degli eventi avversi. Ulteriori voci di costo che non sono state considerate all'interno di questa analisi, oltre al costo dei farmaci menzionato in precedenza, fanno riferimento al costo per la gestione delle recidive (intese come ripresa di malattia dopo un iniziale intervento terapeutico nell'ambito del percorso del paziente) e al costo dei test diagnostici. Mediante questo studio si è tentato di fornire una stima del costo medio annuo associato ai pazienti incidenti con CSCC in Italia attraverso la conduzione di un'analisi trasversale che ha tenuto conto dei singoli episodi di ricovero osservati dalle SDO, dell'assistenza specialistica osservata nella comune pratica clinica (come confermato dagli esperti coinvolti nello studio) e del trattamento di fine vita valutato mediante le informazioni emerse dalla letteratura. La conduzione di uno studio osservazionale potrebbe fornire un maggiore dettaglio alle stime di costo

effettuate in questo studio e una maggiore esaustività delle risorse sanitarie realmente associate a questa tipologia di pazienti.

**Conclusioni**

Questa analisi ha cercato, per la prima volta in Italia, di stimare il costo sostenuto dal SSN (costi diretti sanitari) per la gestione e il trattamento dei nuovi pazienti con diagnosi di CSCC. La spesa annua complessiva stimata per la totalità dei pazienti con diagnosi di CSCC resecabile (chirurgicamente) è risultata maggiore rispetto a quella stimata per i pazienti con diagnosi di CSCC avanzato (€ 23,2 milioni e € 2,7 milioni, rispettivamente); considerando i costi medi annui per paziente, il costo medio annuo associato a un paziente con CSCC avanzato è risultato maggiore (€ 4490) rispetto a quello di un paziente con CSCC resecabile chirurgicamente (€ 2236).

Possiamo, dunque, concludere che le stime di costo fornite in questo studio, pur rappresentando una sottostima (dovuta all'impossibilità di accedere a ulteriori voci di costo), possono considerarsi un primo tentativo di fornire una stima della spesa complessiva a carico del SSN per la gestione e il trattamento dei pazienti con CSCC in Italia.

**Acknowledgements**

AM and FSM contributed equally to this work.

**Disclosures**

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. Financial support: This study was supported by an unconditional grant from Sanofi Genzyme.

## Bibliografia

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020;128:60-82. [CrossRef Medline](#)
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83-102. [CrossRef Medline](#)
3. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee Guida. Tumori cutanei non melanoma – Carcinoma squamocellulare cutaneo. 2019. Available (Accessed July 2020)
4. Peris K. Carcinoma squamocellulare cutaneo – Linee Guida italiane SIDeMaST. 2018.
5. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. 2018. [Online](#) (Accessed July 2020)
6. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-247. [CrossRef Medline](#)
7. Seidl-Philipp M, Nguyen VA. Cutaneous squamous cell carcinoma. Risk factors and new systemic treatment options in advanced disease. *Memo*. 2020;13:106-110.
8. Ronconi G, Piccinni C, Dondi L, et al. Identification of cases and estimate of direct costs of unresectable and advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data from a large Italian database. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):172-174. [CrossRef Medline](#)
9. AIRTUM. Analisi epidemiologica e caratterizzazione morfologica di pazienti affetti da tumore della cute non melanoma da registro nazionale AIRTUM. [Online](#)
10. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):713-720. [CrossRef Medline](#)
11. Nelson TG, Ashton RE. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol*. 2017;116(6):783-788. [CrossRef Medline](#)
12. Venables ZC, Autier P, Nijsten T, et al. Nationwide Incidence of Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in England. *JAMA Dermatol*. 2019;155(3):298-306. [CrossRef Medline](#)
13. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3419-3426. [CrossRef Medline](#)
14. European Medicines Agency (EMA). [Online](#) (Accessed July 2020)
15. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-351. [CrossRef Medline](#)
16. Ruiz ES. Treatment patterns and costs in cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) patients with nodal dissection, chemotherapy, and/or radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Abstract: e18703.
17. Decreto del Ministero della salute ministeriale 18 ottobre 2012. Tariffe nazionali di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#) (Accessed July 2020)
18. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffario delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti. 2013; [Online](#) (Accessed July 2020)
19. Johnston K, Levy AR, Lorigan P, et al. Economic impact of health-care resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2175-2182. [CrossRef Medline](#)
20. Riihilä PM, Nissinen LM, Ala-Aho R, et al. Complement factor H: a biomarker for progression of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):498-506. [CrossRef Medline](#)
21. Hillen U, Leiter U, Haase S, et al. Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*. 2018;96:34-43. [CrossRef Medline](#)
22. Buja A, Sartor G, Scioni M, et al. Estimation of Direct Melanoma-related Costs by Disease Stage and by Phase of Diagnosis and Treatment According to Clinical Guidelines. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):218-224. [CrossRef Medline](#)
23. Maio M, Ascierto P, Testori A, et al. The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31(1):91. [CrossRef Medline](#)
24. McArthur GA, Mohr P, Ascierto PA, et al. Health Care Resource Utilization and Associated Costs Among Metastatic Cutaneous Melanoma Patients Treated with Ipilimumab (INTUITION Study). *Oncologist*. 2017;22(8):951-962. [CrossRef Medline](#)



# Global & Regional Health Technology Assessment

[www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

ISSN 2283-5733

**ABOUTSCIENCE**