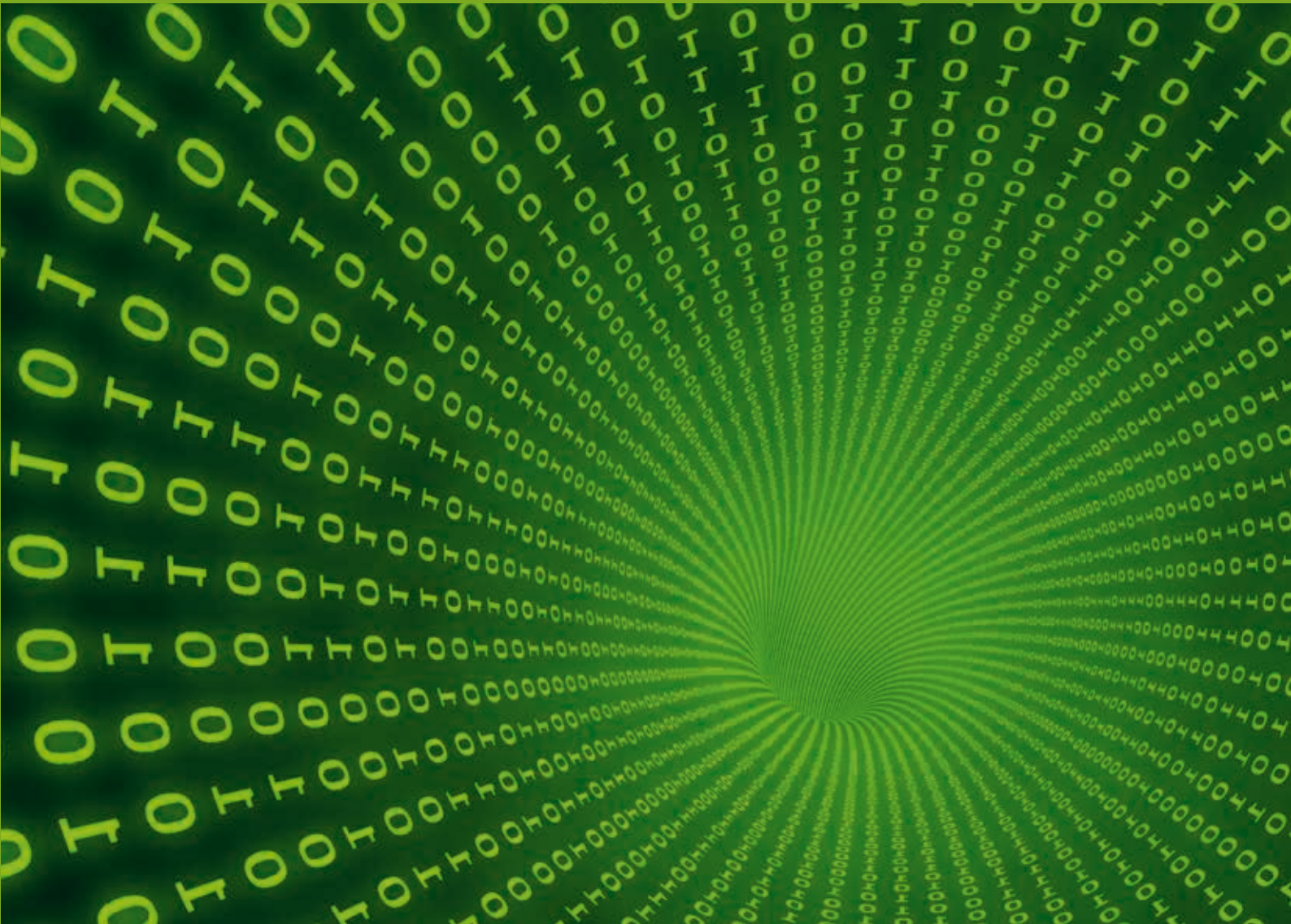


Volume 8 | Number 1 | January-December 2021

# 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.

## Abstracting and Indexing

CNKI Scholar  
CrossRef  
DOAJ  
Ebsco Discovery Service  
Embase  
Emerging Sources Citation Index (ESCI)  
Google Scholar  
J-Gate  
OCLC WorldCat  
Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)  
Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)  
Researcher  
ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)  
Scilit  
Scimago  
Sherpa Romeo  
Transpose

## 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  
**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  
**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-Sanchez** - 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. 8 is published on December 28, 2021.  
Reg. Trib. Milano, 268 - 18/7/2014

- 1** Metastatic renal cancer: real-world evidence from a large Italian claims database  
*Giulia Ronconi, Letizia Dondi, Carlo Piccinni, Silvia Calabria, Anna Capponcelli, Antonella Pedrini, Maurizio Marangolo, Immacolata Esposito, Carmine Pinto, Nello Martini*
- 8** Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain  
*Néboa Zozaya, Almudena González-Domínguez, Natividad Calvente, Rita de la Plaza, Ana Herranz, Antonio Blanes, Miguel Tamayo*
- 14** A comparative analysis of international health technology assessments for novel gene silencing therapies: patisiran and inotersen  
*Sergio Iannazzo*
- 22** The future of Funds for Innovative Medicines: results from a Delphi Study  
*Claudio Jommi, Patrizio Armeni, Arianna Bertolani, Francesco Costa, Monica Otto*
- 29** Preparation of intravenous chemotherapy bags: evaluation of a dose banding approach in an Italian oncology hospital  
*Marco Chiumente, Alberto Russi, Federica Todino, Daniele Mengato, Marina Coppola, Melania Rivano, Angelo Claudio Palozzo, Claudio Jommi*
- 35** Costs of the management of hemophilia A with inhibitors in Spain  
*Santiago Bonanad, María Teresa Álvarez, Ramiro Núñez, José Luis Poveda, Beatriz Gil, Elena Ruíz-Beato, Ana Durán, Yoana Ivanova, Inés Pérez-Román, Almudena González-Domínguez*
- 43** Cost-effectiveness analysis of caplacizumab in the new standard of care for immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Italy  
*Giovanni Di Minno, Roberto Ravasio*
- 53** Number needed to treat for interleukin inhibitors approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy  
*Roberto Ravasio, Antonio Costanzo, Silvia Antonelli, Alessia Maiorino, Serena Losi*
- 58** The Clinical and Economic Benefits of a New Paradigm of HCV Diagnosis and Treatment  
*Stefano Faggioli, Matteo Ruggeri, Filipa Aragao, Rob Blissett*
- 67** Comments on "Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain"  
*David Gomez*
- 68** Author's reply to comments on "Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain"  
*Néboa Zozaya*
- 69** Cost per responder for upadacitinib vs abatacept in patients with moderate-to-severe Rheumatoid Arthritis in Italy  
*Roberto Caporali, Roberto Ravasio, Paola Raimondo, Fausto Salaffi*

- 80** Place in therapy of innovative drugs in multiple myeloma in 2021 and 2023 according to an expert panel Delphi consensus  
*Mario Boccadoro, Patrizia Berto, Sara Bringham, Elena Zamagni, Patrizia Tosi, Nicola Cascavilla, Nicola Giuliani, Donato Mannina, Renato Zambello, Francesca Patriarca, Vittorio Montefusco, Mariella Grasso, Francesco Di Raimondo, Massimo Offidani, Maria Teresa Petrucci, Pellegrino Musto*
- 87** Budget Impact analysis of ponatinib for the management of patients with chronic myeloid leukemia  
*Michele Basile, Filippo Rumi, Americo Cicchetti*
- 96** Budget Impact Analysis of prolonged-release buprenorphine depot-formulation for the management of patients affected by opioid use disorder  
*Michele Basile, Lorenzo Somaini, Americo Cicchetti*
- 105** Cost-effectiveness and budget impact analysis for high dose quadrivalent influenza vaccine in the Italian elderly population  
*Filippo Rumi, Michele Basile, Americo Cicchetti*
- 114** Price and reimbursement for orphan medicines and managed entry agreements: does Italy need a framework?  
*Claudio Jommi, Antonio Addis, Nello Martini, Elena Nicod, Marcello Pani, Annalisa Scopinaro, Sabine Vogler*
- 120** Cost per responder for risankizumab vs secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy  
*Paolo Gisondi, Francesco Loconsole, Paola Raimondo, Roberto Ravasio*
- 131** New drug pricing criteria in Italy: considerations and proposals to support value and innovation  
*Francesca Patarnello, Federico Villa*
- 134** Real-world data: how they can help to improve quality of care  
*Giovanni Corrao, Giovanni Alquati, Giovanni Apolone, Andrea Ardizzoni, Giuliano Buzzetti, Giorgio W. Canonica, Pierfranco Conte, Elisa Crovato, Francesco Damele, Carlo La Vecchia, Aldo P. Maggioni, Alberto Mantovani, Michele Marangi, Walter Marrocco, Andrea Messori, Alessandro Padovani, Alessandro Rambaldi, Walter Ricciardi, Francesco Ripa di Meana, Federico Spandonaro, Valeria Tozzi, Giuseppe Mancia*
- 140** The budgetary impact of alemtuzumab in multiple sclerosis in Quito, Ecuador. Payer's perspective  
*Luis J. Pastor-Quirós, Edgar P. Correa-Díaz*
- 147** Evaluation of epidemiological and economic consequences due to the delay in treatment of hiv-positive patients caused by the covid-19 pandemic  
*Andrea Marcellusi, Chiara Bini, Massimo Andreoni, Andrea Antinori, Francesco Saverio Mennini*
- 155** Cost-utility analysis of evolocumab in patients with ASCVD in Italy  
*Andrea Marcellusi, Chiara Bini, Maria Assunta Rotundo, Emanuela Arcangeli, Laura Martinez, Francesc Sorio Vilela, Francesco Saverio Mennini*



# Carcinoma a cellule renali metastatico: evidenze real-world da un ampio database amministrativo italiano

Giulia Ronconi<sup>1</sup>, Letizia Dondi<sup>1</sup>, Carlo Piccinni<sup>1</sup>, Silvia Calabria<sup>1</sup>, Anna Capponcelli<sup>1</sup>, Antonella Pedrini<sup>1</sup>, Maurizio Marangolo<sup>1</sup>, Immacolata Esposito<sup>2</sup>, Carmine Pinto<sup>3</sup>, Nello Martini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione ReS - Ricerca e Salute, Casalecchio di Reno, Bologna - Italy

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

<sup>3</sup>Struttura Complessa di Oncologia, IRCCS Santa Maria Nuova, Reggio Emilia - Italy

## Metastatic renal cancer: real-world evidence from a large Italian claims database

**Purpose:** To assess the healthcare resources' consumption and integrated costs of patients with renal cancer and new metastasis (mRCC), in the perspective of the Italian National Health System (NHS).

**Methods:** From the ReS database, through the administrative data record linkage, adults with a primary/secondary hospital (ordinary/daily admissions) diagnosis (ICD9-CM code) of renal cancer and lymph node and/or distant metastases in the same hospital discharge (index date) were selected in 2015. Metastases were defined new if they were absent in the 2 previous years. Patients were described in terms of gender, age (mean  $\pm$  SD) and comorbidities of interest. The 2-year survival and annual pharmacological treatments, hospitalization, outpatient specialist services and costs were analysed.

**Results:** Out of >6 million adults in the 2015 ReS database, 133 ( $2.1 \times 100,000$ ) were hospitalized with a diagnosis of RCC and metastasis. Patients with new metastases were 63.2% ( $1.4 \times 100,000$ ; 73.8% males; mean age  $68 \pm 13$ ). Hypertension was the most common comorbidity (70.2% of mRCC patients). The 2-year survival of mRCC patients was 26.2%. During 1-year follow-up, at least a drug was prescribed to 88.1% of mRCC patients (on average € 12,095/patient), 91.7% were hospitalized (€ 8,897/patient) and 82.1% entrusted the outpatient specialist care (€ 1,075/patient). The mean overall expenditure for the NHS was € 22,067 per capita.

**Conclusions:** This study shows the mRCC burden on the Italian real clinical practice and its economic impact in the perspective of the NHS. Real-world analyses prove to be useful to concretely estimate the overall healthcare responsibility on patients affected by mRCC.

**Keywords:** Big Data, Health Care Costs, Italian National Health Service, Public Health Practice, Renal Neoplasms

## Introduzione

Il carcinoma a cellule renali (RCC) rappresenta la forma più comune di tumore maligno del rene, costituendo oltre il 90% di tutte le neoplasie renali nella popolazione adulta (1-8). In Italia, nel 2018, sono stati riscontrati 11.500 nuovi casi di tumore del rene, pari a 19 casi per 100.000 abitanti, con una crescita, per il 2020, stimata a +47% rispetto al 2010, a fronte di una riduzione della mortalità (9,10). Si manifesta prevalentemente nei maschi e, in media, intorno ai 60 anni

(1,4-6,9,10). Alcuni fattori di rischio, come fumo di sigaretta, grasso addominale e ipertensione, sono stati associati all'insorgenza di neoplasie (1,9-13). Nonostante i grandi progressi nelle tecniche diagnostiche (prevalentemente di imaging), la malattia viene identificata ancora spesso in modo occasionale (9,10). La sopravvivenza a 5 anni per tutti gli stadi è pari al 71% (7,9,14). Circa il 30% dei pazienti si presenta già in stato avanzato/metastatico, mentre un ulteriore 20-30% sviluppa metastasi successivamente all'escissione del tumore primitivo (1,3,9), che si diffondono soprattutto a polmoni, ossa, linfonodi, ghiandole surrenali, fegato e cervello (5,6, 15-17). La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (mRCC) è in continuo aumento e gli anni 2000, rispetto agli anni '90, hanno registrato un incremento assoluto di 25 e 11 punti percentuali, rispettivamente negli Stati Uniti e in Italia (9,10). La scelta del migliore approccio per la cura e la sopravvivenza della malattia avanzata si basa su diversi modelli integrati di rischio prognostico, che valutano in uno score vari parametri (anatomici, istologici, clinici e laboratoristici). I più utilizzati sono il Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prognostic Model (MSKCC) e l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Received: August 6, 2020

Accepted: December 15, 2020

Published online: February 5, 2021

This article includes supplementary materials

Corresponding author:

Silvia Calabria

Via Magnanelli 6/3

40033 Casalecchio di Reno, Bologna - Italy

calabria@fondazioneres.it



(IMDC), che risultano abbastanza sovrapponibili (4,6,8,9, 18-20). Frequenti rimodellamenti dell'approccio terapeutico si sono succeduti al fine di massimizzare i benefici in condizioni di minima tossicità e farmacoresistenza. In assenza di biomarker predittivi utilizzabili in clinica, stanno emergendo il ruolo dell'immunoterapia e diverse strategie terapeutiche di combinazione e sequenza (3,4,6,8,21).

A fronte dell'evoluzione verso una medicina sempre più personalizzata, che può accompagnarsi a un incremento del costo immediato, i cui obiettivi sono la cura, l'aumento della sopravvivenza e una migliore qualità di vita dei pazienti con mRCC, diventa inevitabile una maggiore richiesta di *follow-up* clinico e a lungo termine in carico al sistema sanitario (3,5,7,20). Risulta necessario comprenderne l'impatto nell'insieme delle complessità del paziente con mRCC e, quindi, sui sistemi di assistenza sanitaria. Tuttavia, i clinical trial arruolano una popolazione di pazienti selezionata e, ancora, in quest'ambito, gli studi di real-world sono limitati (5,6,14). L'analisi dei dati amministrativi sanitari italiani contenuti nell'ampio database di Fondazione Ricerca e Salute (ReS) può fornire un valido strumento per fotografare la popolazione con mRCC in Italia e valutarne l'incremento del carico assistenziale per il Sistema Sanitario Nazionale italiano (SSN) nella reale pratica clinica.

## Metodi

### Fonte dei dati

Ricerca e Salute (ReS) è una Fondazione no profit il cui principale scopo è di creare strumenti utili alla pianificazione e al monitoraggio dell'assistenza sanitaria, a differenti livelli e per diversi stakeholder, sulla base dei real-world data sanitari. Tra i vari flussi amministrativi correnti di prestazioni sanitarie a carico del SSN, quelli della farmaceutica, delle ospedalizzazioni (ordinarie e day hospital) e della specialistica ambulatoriale, con le relative spese, sono stati resi disponibili per la creazione del database ReS da parte di alcune Regioni e Aziende Sanitarie Locali italiane, a seguito di specifici accordi. La locazione fisica del database presso Cineca (Consorzio Interuniversitario, sede di Bologna), grazie a una duratura collaborazione, assicura il rispetto degli standard internazionali di qualità e sicurezza dei dati. Ai fini di specifici scopi istituzionali con ritorno di informazioni unicamente in forma aggregata, ReS raccoglie e integra i dati sanitari con le informazioni anagrafiche (compresi i codici esenzione per patologie croniche), basandosi sul riutilizzo di dati anonimizzati alla fonte per ogni singolo paziente, come da disposizioni in materia di protezione della privacy (22-24). Per questo motivo, l'approvazione del Comitato Etico non risulta necessaria. Il database della farmaceutica contiene tutti i farmaci distribuiti in convenzione, per conto (farmacie territoriali) e in diretta (farmacie ospedaliere). I dati vengono interrogati sulla base del codice AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) e della classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification* dell'OMS) (25) e forniscono informazioni anche riguardanti la dose, il numero di confezioni, la data di dispensazione e il costo a carico del SSN. Il database delle dimissioni ospedaliere raccoglie le diagnosi e le procedure effettuate in ospedale, in accordo con la versione italiana dell'ICD9-CM

(*International Classification of Diseases – 9th revision – Clinical Modification*, Classificazione delle malattie, dei traumi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche, versione italiana 2007) (26), utilizzando le schede di dimissione ospedaliera (SDO) erogate in regime sia di ricovero ordinario che di day hospital. Vengono valutate le prestazioni specialistiche ambulatoriali, che riguardano visite specialistiche e procedure di diagnostica strumentale e di interventistica invasiva e non, secondo il Nomenclatore Tariffario Nazionale in vigore (27), erogate nelle strutture ospedaliere, territoriali pubbliche o private accreditate.

### Selezione della coorte

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2015 (*accrual*) sono stati selezionati tutti i soggetti con diagnosi ospedaliera primaria e/o secondaria di carcinoma a cellule renali (RCC) e con metastasi linfonodali e/o a distanza nella stessa SDO (Tab. I Supplementare). Al fine di individuare esclusivamente i pazienti con RCC che avevano ricevuto per la prima volta una diagnosi ospedaliera di metastasi nell'anno di *accrual*, sono stati esclusi coloro che presentavano un ricovero ospedaliero con diagnosi di metastasi in un periodo pregresso di due

**TABELLA I** - Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con RCC e nuova diagnosi di metastasi linfonodale e/o a distanza (mRCC)

| Pazienti con mRCC (n = 84)                                  |             |
|---|-------------|
| <b>Sesso (%)</b>  |             |
| Uomini  | 74%         |
| Donne   | 26%         |
| <b>Età (anni)</b>   |             |
| Mediana (Q1; Q3)  | 67 (59; 78) |
| <b>Fasce d'età (anni), incidenza di metastasi × 100.000</b> |             |
| 18-39   | 0,1         |
| 40-49   | 0,3         |
| 50-59   | 1,7         |
| 60-69   | 2,7         |
| 70-79   | 2,8         |
| 80-89   | 4,3         |
| ≥90   | 2,0         |
| <b>Comorbidità, % pazienti sulla coorte</b>                 |             |
| Ipertensione arteriosa                                      | 70,2        |
| Malattie polmonari croniche                                 | 23,8        |
| Diabete   | 22,6        |
| Dislipidemia  | 20,2        |
| Cardiopatie ischemiche                                      | 8,3         |
| Epatopatie  | 4,8         |

La Tabella I descrive le principali caratteristiche epidemiologiche della coorte di pazienti con carcinoma a cellule renali e nuova diagnosi di metastasi (mRCC) nel 2015. Le caratteristiche cliniche derivano dall'analisi dei due anni di pregresso, oltre che del periodo di *accrual*.



anni. La minima data di ricovero ospedaliero per carcinoma renale metastatico dei pazienti con nuove metastasi (mRCC) ha rappresentato la data indice, a partire dalla quale ciascun soggetto è stato osservato per due anni di pregresso e due di *follow-up* (fino al 31/12/2017, termine dell'osservazione, o fino all'uscita del paziente dal database per cambio di residenza verso regioni non comprese nel database o per assistenza da parte di strutture private non convenzionate o in regioni non comprese).

### Caratteristiche epidemiologiche e cliniche

L'anno di *accrual* è stato analizzato al fine di descrivere il profilo epidemiologico della coorte di pazienti con mRCC, in termini di incidenza di metastasi (x100.000), sesso ed età.

Inoltre, il periodo di *accrual* e i due anni prima della data indice sono stati analizzati con lo scopo di illustrare la coorte con mRCC, in merito ad alcune comorbidità di interesse (Tab. II Supplementare): diabete, dislipidemie, ipertensione arteriosa, cardiopatie ischemiche, epatopatie e malattie polmonari croniche.

### Analisi del consumo di risorse e dei costi

I consumi di risorse sanitarie e i costi sono stati analizzati nei 365 giorni successivi alla data indice. Il trattamento farmacologico specifico, inteso come terapia antineoplastica, è stato individuato mediante il database della farmaceutica, le SDO e le prestazioni specialistiche ambulatoriali; inoltre, in base alla diversa modalità di erogazione (Tab. III Supplementare), ne è stato valutato il costo sui singoli flussi amministrativi e sul totale a carico del SSN. L'uso delle terapie

**TABELLA II** - Costi a carico del sistema sanitario nazionale (SSN) per l'assistenza ai pazienti con carcinoma a cellule renali e nuova diagnosi di metastasi (mRCC), nell'anno successivo alla data indice

| Database amministrativo                     | Spesa media pro capite (€) | % sulla spesa totale (% sul totale del database specifico) |
|---|----------------------------|--|
| Farmaceutica                                | 12.095                     | 54,8   |
| <i>terapia antineoplastica</i>              | 10.831                     | (89,6)   |
| Ricoveri ospedalieri                        | 8.897                      | 40,3   |
| Day hospital                                | 864                        | (9,7)  |
| <i>terapia antineoplastica/radioterapia</i> | 543                        | (6,1)  |
| Regime ordinario                            | 8.032                      | (90,3)   |
| <i>terapia antineoplastica/radioterapia</i> | 1.017                      | (11,4)   |
| Prestazioni specialistiche ambulatoriali    | 1.075                      | 4,9  |
| <i>terapia antineoplastica/radioterapia</i> | 290                        | (26,9)   |
| Totale                                      | 22.067                     | 100,0  |

La Tabella II descrive i costi assistenziali a carico del SSN per i pazienti con mRCC nell'anno di *follow-up*. Le spese sono analizzate per singole voci di costo e come totale derivante dall'integrazione dei vari flussi amministrativi.

**TABELLA III** - Prime 15 cause di ricovero ospedaliero (codice DRG) in regime ordinario dei pazienti con mRCC nell'anno successivo alla data indice, in ordine decrescente di soggetti ricoverati

| Cause di ricovero in regime ordinario secondo DRG   | Ricoverati sui pazienti con mRCC (%) | Spesa media per ricovero (€) |
|---|--------------------------------------|------------------------------|
| Neoplasie del rene e delle vie urinarie con cc  | 47,6                                 | 3.645                        |
| Interventi su rene e uretere per neoplasia  | 14,3                                 | 7.805                        |
| Neoplasie dell'apparato respiratorio  | 11,9                                 | 3.641                        |
| Segni e sintomi con cc  | 8,3                                  | 2.735                        |
| Fratture patologiche e neoplasie maligne del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo | 7,1                                  | 3.407                        |
| Edema polmonare e insufficienza respiratoria  | 6,0                                  | 3.668                        |
| Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta                               | 6,0                                  | 1.906                        |
| Anomalie dei globuli rossi, età >17 anni  | 4,8                                  | 2.784                        |
| Neoplasie del sistema nervoso con cc  | 4,8                                  | 4.578                        |
| Setticemia senza ventilazione meccanica ≥96 ore, età >17 anni                                     | 3,6                                  | 4.902                        |
| Neoplasie maligne dell'apparato genitale maschile con c   | 3,6                                  | 4.041                        |
| Altri fattori che influenzano lo stato di salute  | 3,6                                  | 776                          |
| Bronchite e asma, età >17 anni con c  | 2,4                                  | 1.899                        |
| Malattie degenerative del sistema nervoso   | 2,4                                  | 2.839                        |
| Arresto cardiaco senza causa apparente  | 2,4                                  | 4.000                        |

La Tabella III descrive le prime 15 cause di ricovero ospedaliero in regime ordinario nell'anno successivo alla data indice, attraverso le descrizioni dei codici Diagnosis Related Group (DRG), in ordine decrescente di ricoverati sulla coorte di pazienti con carcinoma renale e nuova diagnosi di metastasi (mRCC). cc = complicanze.

concomitanti è stato definito a partire dal sottogruppo terapeutico (ATC II livello). La farmaceutica è stata analizzata in termini di distribuzione assoluta e di percentuale dei trattati per classe terapeutica, spesa media in euro e numero medio di confezioni per trattato. I ricoveri ospedalieri sono stati descritti per Diagnosis Related Group (DRG) indicato nella scheda di dimissione, come tasso di ricoverati sulla coorte e spesa media per ricovero. Le prestazioni specialistiche ambulatoriali sono state definite in termini di utilizzatori sulla coorte, spesa media per paziente e numero medio di

prestazioni. Infine, i costi assistenziali sono stati analizzati come valore medio del dato complessivo derivante dall'integrazione di tutti i flussi amministrativi e delle singole voci di costo, con relativa incidenza di spesa percentuale sul totale. L'impatto economico diretto per il SSN delle diverse forme di assistenza è stato valutato in termini di: spesa farmaceutica, desunta dalla spesa lorda convenzionata e dalla spesa valorizzata al prezzo ospedaliero reale comprensivo di IVA per distribuzione diretta e per conto, costi dell'assistenza ospedaliera da tariffe DRG (Diagnosis Related Group) e spesa per le prestazioni specialistiche ambulatoriali da tariffario nazionale in vigore.

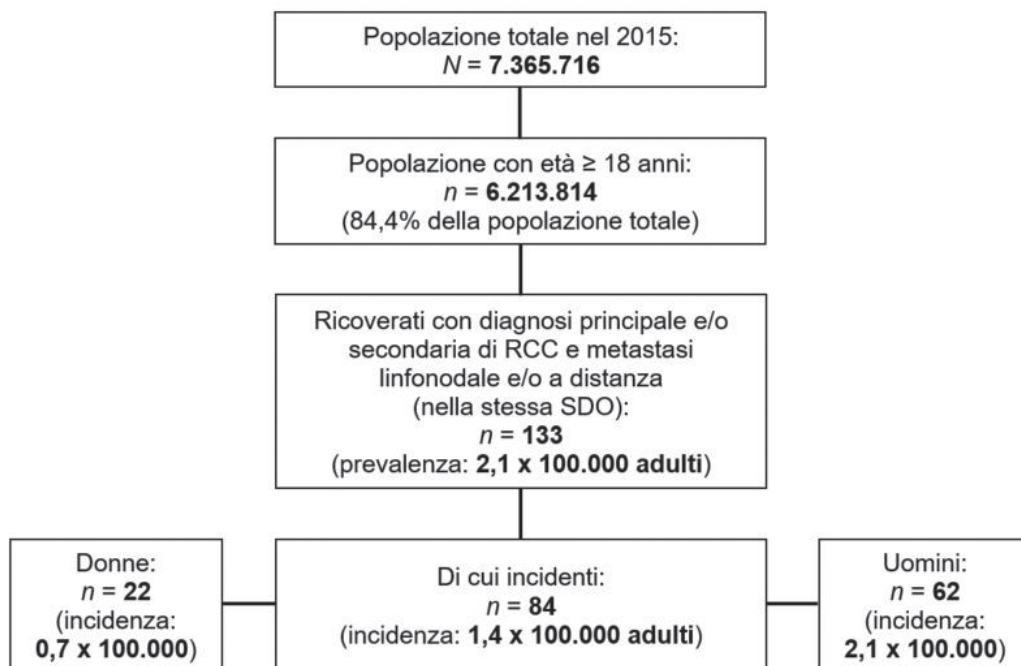
### Analisi della sopravvivenza

La coorte di pazienti con mRCC è stata osservata per i due anni successivi alla data indice, al fine di valutare la probabilità di sopravvivenza. Il metodo Kaplan-Meier è stato utilizzato per produrre le curve di sopravvivenza che mostrano la percentuale dei pazienti sopravvissuti al decesso sui soggetti a rischio, per mese di osservazione. L'evento decesso è stato individuato dalla dichiarazione di morte presente sulla scheda di dimissione oppure da un proxy di assenza di ulteriori accessi al SSN oltre 30 giorni dall'ultima prestazione registrata. I criteri di censura sono il decesso e l'uscita dal database. Tutte le analisi sono state sviluppate con Oracle SQL Developer versione 17.

### Risultati

A partire dalla popolazione del database ReS, per la quale erano disponibili dati completi dal 2013 al 2017 (7.365.716 abitanti), sono stati selezionati (Fig. 1) più di 6 milioni di

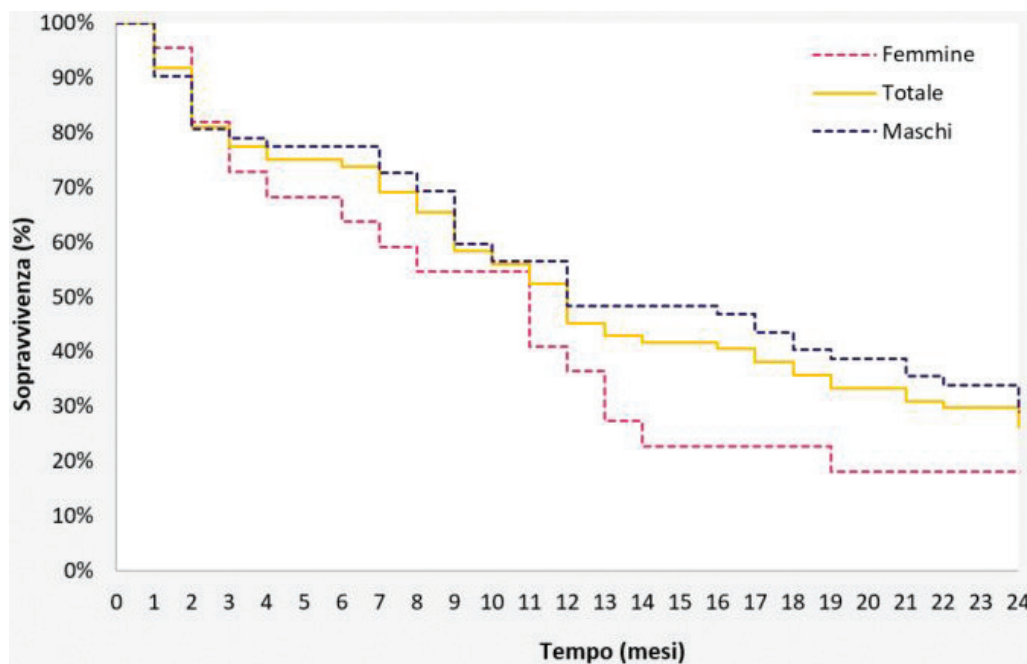
pazienti adulti nel 2015, di cui 133 (prevalenza:  $2,1 \times 100.000$ ) sono stati ricoverati almeno una volta nell'anno di *accrual*, con diagnosi principale e/o secondaria di RCC e di metastasi linfonodale e/o a distanza nella stessa SDO. Di questi, 84 erano nuovi alle metastasi (incidenza:  $1,4 \times 100.000$  adulti) rispetto ai due anni precedenti (coorte mRCC). Sebbene questo dato risulti discretamente sottostimato rispetto a quanto si possa ricavare dalla letteratura, la popolazione di partenza è ampiamente rappresentativa di quella italiana, secondo quanto testimoniato dalla quasi totale sovrapposibilità con i dati ISTAT per fasce d'età per l'anno 2015 (Fig. 1 Supplementare) (28). La sottostima attraverso i database amministrativi è spesso frequente, poiché sono assenti i dati clinici ambulatoriali (specialistici o di medicina generale) e tutte le prestazioni private, andando a identificare quei pazienti che, usufruendo del SSN, rientrano tra le categorie con maggiori necessità. In particolare, è stato possibile ricercare la coorte mRCC esclusivamente tramite le ospedalizzazioni, dunque selezionando a priori una popolazione più grave. La coorte con mRCC era prevalentemente maschile (74%) e l'incidenza annuale di metastasi negli uomini ( $2,1 \times 100.000$ ) è risultata tre volte quella nelle donne ( $0,7 \times 100.000$ ), in linea con la letteratura (1,2,5-7,10). L'età media ( $\pm$  deviazione standard, DS) era pari a  $68 \pm 13$ , senza differenze per sesso (Tab. I). Circa la metà delle nuove diagnosi di RCC, infatti, si riscontra intorno ai 65 anni (1,9) e, successivamente, si inizia un trattamento di prima linea indicato per lo stadio avanzato (6). L'incidenza di metastasi aumenta con l'età, raggiungendo un picco nell'ottava decade ( $4,3 \times 100.000$ ) (Tab. I). La maggior parte dei pazienti con mRCC presenta almeno una comorbidità (6), con ipertensione arteriosa evidenziata nel 70,2% dei pazienti, seguita dalle malattie polmonari croniche (23,8%) (Tab. I). La probabilità di sopravvivenza a 1 anno dalla data indice della



**Fig. 1** - Selezione dei pazienti con RCC e nuova diagnosi di metastasi, dal database ReS. La Figura 1 descrive la creazione della coorte dei pazienti con carcinoma a cellule renali e nuova metastasi (mRCC), a partire dalla popolazione del database ReS per l'anno 2015.

RCC: carcinoma a cellule renali; SDO: Scheda Dimissione Ospedaliera





**Fig. 2** - Probabilità di sopravvivenza (curve di Kaplan-Meier) nei due anni di osservazione nei pazienti con mRCC.

La Figura 2 descrive la percentuale di pazienti con carcinoma a cellule renali e nuova metastasi (mRCC) sopravvissuti al decesso sul totale dei pazienti a rischio per ogni mese dei due anni di osservazione dopo la data indice. Le curve prodotte tramite il metodo Kaplan Meier mostrano le probabilità di sopravvivenza per la coorte totale e suddivisa per sesso.

coorte con mRCC è del 45,2%, diminuendo nell'anno successivo al 26,2% (Fig. 2). Per definizione, i database amministrativi sanitari non permettono di individuare i decessi avvenuti fuori dall'ambiente ospedaliero e neppure di correlare con certezza l'assenza nel database di un'attività SSN con la morte del paziente. Tuttavia, nonostante la sopravvivenza possa essere stata sovrastimata, questi risultati sono in linea con quanto riportato da Goebell et al. (6) per i pazienti a maggior rischio prognostico. Inoltre, la riduzione della sopravvivenza tra il primo e il secondo anno, con la tendenza a ridursi ulteriormente nel tempo, è simile a quanto descritto in letteratura (8%-12%) a 5 anni dalla diagnosi di metastasi (14,29). L'analisi, infine, suggerisce una maggiore probabilità di sopravvivenza a due anni tra gli uomini (29,0%) rispetto alle donne (18,2%). Le variabili previste dai modelli prognostici non sono recuperabili dai soli database amministrativi, ma l'integrazione con dati clinici potrebbe permettere una stratificazione del rischio e una definizione più accurata della prognosi anche in questo tipo di studi. Infatti, i modelli integrati, tra cui i più usati sono il MSKCC e l'IMDC, sono stati sviluppati per predire la sopravvivenza e il rischio di recidiva, analizzando fattori clinici, patologici e parametri di laboratorio nella loro globalità (9). Inoltre, questi sono nati e sviluppati per i clinical trial e la sovrapponibilità dei loro risultati con quelli provenienti dagli studi osservazionali, valutando popolazioni diverse per definizione, è controversa (5,6). Anche se la prognosi del paziente con RCC è direttamente correlata alla disseminazione del tumore, non ci sono ancora studi che confermino un aumento della sopravvivenza globale quando le metastasi vengono identificate o trattate precocemente (3,9,12). Un ulteriore aspetto da considerare per una più completa analisi della sopravvivenza è quello della struttura che ha fornito l'assistenza ai pazienti. È noto quanto il livello di specializzazione dell'ospedale faccia la differenza in termini di prognosi, soprattutto dei pazienti oncologici (30).

Un'analisi ad hoc su questo aspetto sarà in futuro necessaria per permettere una più approfondita interpretazione dei risultati di sopravvivenza.

Nell'anno dopo il ricovero indice, per ogni paziente della coorte, la spesa per il SSN è stata in media di € 22.067 (Tab. II). Più della metà del costo totale è dovuta al consumo di farmaci in cui le terapie antineoplastiche (Tab. III Supplementare) hanno influito per quasi il 90%. Seguono i ricoveri ospedalieri (regime ordinario e day hospital), con una spesa media pro capite di € 8.897, e le prestazioni specialistiche ambulatoriali, che hanno contribuito solo per il 4,9% della spesa totale, di cui il 26,9% per terapia antineoplastica. Tutti i costi presentati sono da ascrivere all'assistenza unicamente a carico del SSN, rendendo inevitabile la perdita di una piccola percentuale di spesa dovuta alle cure private (31). Inoltre, i dati relativi alla terapia sistemica risultano sottostimati rispetto alla pratica clinica attuale, sia nel database della farmaceutica sia in quello della specialistica ambulatoriale. Tra le terapie analizzate mancano alcuni farmaci che, nel periodo in studio, potevano essere già in uso. Infatti, gli studi basati sui flussi amministrativi farmaceutici correnti inevitabilmente non riescono a tracciare i farmaci per via endovenosa (p. es., temsirolimus, bevacizumab), che sono somministrati soprattutto in ambiente ambulatoriale e la cui specifica classe di rimborsabilità non viene registrata nei database amministrativi. Allo stesso modo, per motivi di regime di rimborsabilità, alcuni farmaci orali non rientrano in tali flussi (p. es., cabozantinib è entrato in fascia H, erogabile al paziente, dal dicembre 2017).

Un'analisi più dettagliata del consumo di risorse e dei costi a carico del SSN per i pazienti con mRCC nei 365 giorni successivi alla data indice è stata fatta per singolo flusso amministrativo. All'88,1% della coorte è stato erogato almeno un trattamento farmacologico. Il 39,3% ( $n = 33$ ) dei soggetti è stato trattato con almeno un farmaco antineoplastico,

precisamente 8,7 confezioni medie per paziente, per una spesa media pro capite di € 10.831. Di questi 33 pazienti, il 21,4% ha ricevuto almeno una prescrizione di sunitinib (spesa media per paziente di € 6.500), seguito da pazopanib erogato all'11,9% della coorte (€ 1.588), quindi da axitinib (9,5%; € 1.484), everolimus (6,0%; € 712) e sorafenib (2,4%; € 420). Nonostante oggi lo scenario terapeutico del mRCC sia cambiato sensibilmente rispetto al periodo in analisi, alcuni nuovi trattamenti sistemici per la malattia avanzata o metastatica (4,5,20,21,29) non sarebbero comunque tracciabili tramite i flussi amministrativi della farmaceutica (p. es., nivolumab). La tendenza prescrittiva dei farmaci erogati ai pazienti visibili tramite database amministrativi è coerente con la letteratura e le Linee Guida per il periodo 2015-2016 (3,6,14). Infatti, sunitinib e pazopanib, raccomandati in prima e in seconda linea, sono stati prescritti maggiormente, seguiti da axitinib ed everolimus (tra le principali opzioni per la seconda linea). Un altro dato assente nei flussi amministrativi sanitari che non permette la completezza delle informazioni sulla farmaceutica di questi pazienti è la linea di terapia che, in mancanza di elementi clinici, non è stata prevista in questa analisi. L'introduzione dell'immunoterapia tra le possibilità terapeutiche ha determinato un importante cambio di paradigma, facendo procedere in parallelo evidenze cliniche, raccomandazioni degli esperti e Linee Guida (14). Risulta, però, necessario considerare, insieme ai modelli prognostici clinico-laboratoristici (9,12,17,32) e ai fattori di rischio secondo MSKCC e IMDC, anche le comorbidità proprie del singolo paziente e la valutazione di costi, reemborsabilità e accessibilità, auspicando a una medicina sempre più personalizzata (3,8,12). I costi delle terapie farmacologiche per mRCC determinano un contesto di tensione a livello del budget sanitario, che sarebbe auspicabile ridurre, con una strategia globale e integrata nell'assistenza e nella cura, quindi dalla diagnostica, ai trattamenti e fino alle fasi terminali di malattia (2,7). A tal fine, un aiuto può essere fornito dalle analisi real-world. Nello specifico, tramite i database amministrativi è possibile valutare il peso sul SSN di alcune prestazioni che possono individuare eventi collaterali imputabili o meno al trattamento specifico, ma questo tipo di studi non permette di definire un nesso di causalità tra le prestazioni erogate (p. es., tra l'erogazione di un farmaco e un'ospedalizzazione). Di seguito, si descrive l'impatto delle prestazioni sanitarie collaterali al trattamento specifico per i pazienti con mRCC all'interno del database ReS.

In generale, le terapie concomitanti impattano con percentuali di trattamento maggiori rispetto a quelle specifiche, a fronte di spese pro capite molto più basse. I più prescritti nell'anno di osservazione sono i farmaci per i disturbi correlati all'acidità, erogati nel 76,2% della coorte, per una spesa media a paziente di € 60, seguiti da antibatterici (60,7%; € 34) e antitrombotici (56,0%; € 126). L'analisi dei co-trattamenti mostra condizioni cliniche che possono avere differenti correlazioni. Alcune comorbidità possono essere determinate dall'elevata età media dei pazienti in studio ed essere già presenti prima dell'insorgenza del tumore stesso, come, per esempio, il diabete (antidiabetici erogati al 20% dei pazienti) o l'ipertensione (antipertensivi prescritti tra il 44% e il 20% dei soggetti) (1,2). Oppure, ancora, possono essere riferibili agli effetti avversi/tossicità conosciuti delle terapie antineoplastiche, come diarrea (antidiarroici al 26,2%), ipertensione

(antipertensivi) o anemia (antianemici al 23%) (1,4,8,14). Infatti, come le caratteristiche intrinseche alla diagnosi, così anche gli effetti avversi e le complicanze devono essere parte integrante della cura del paziente con mRCC (1).

Il 91,7% della coorte è stato ricoverato almeno una volta nell'anno di studio in regime ordinario, generando una spesa media a paziente di € 9.305 e un costo medio per ricovero di € 3.947. La Tabella III mostra che i soggetti con mRCC sono stati prevalentemente ospedalizzati con DRG relativi a neoplasie/interventi a rene e vie urinarie (circa il 50% della coorte) e correlati a neoplasie dell'apparato respiratorio e muscolo-scheletrico/tessuto connettivo. I DRG che hanno determinato una spesa per ricovero superiore a € 10.000, anche se imputati a pazienti singoli, erano dovuti a linfoma e leucemia con interventi chirurgici maggiori (€ 13.006), interventi su pancreas e fegato (€ 12.993), interventi maggiori su intestino crasso e tenue (€ 11.318), resezione rettale (€ 11.203) e infezioni e infiammazioni respiratorie (€ 10.712) (Tab. IV Supplementare). Il 32,1% dei pazienti è stato ricoverato in regime di day hospital, con una spesa media per ricovero pari a € 864, principalmente per chemioterapia (10,7% pazienti) e neoplasie del rene e delle vie urinarie (4-7%) (Tab. V Supplementare). Le ospedalizzazioni hanno sicuramente individuato pazienti con malattia avanzata o fragilità e un'analisi delle cause specifiche potrebbe ricondurre anche a eventi avversi severi da farmaco (1). Tuttavia, non è possibile fornire dati certi di correlazione tra cause di ospedalizzazione e tossicità tramite i dati amministrativi.

L'82,1% della coorte si è affidato all'assistenza specialistica ambulatoriale di strutture ospedaliere, pubbliche o convenzionate. In particolare, il 44,0% dei pazienti è stato sottoposto a diagnostica per immagini di torace e addome (€ 102 medi pro capite). Questa pratica è in linea con quanto indicato nelle Linee Guida dei pazienti con mRCC in terapia sistemica (12), tuttavia il dato potrebbe risultare sottostimato, a causa dell'uso di prestazioni ambulatoriali private. Il 10,7% è stato trattato con radioterapia (24,3 prestazioni medie per utilizzatore nell'anno) e/o terapia antineoplastica (5,6 prestazioni), a fronte di una spesa media pro capite pari a € 284 e a € 6, rispettivamente.

## Conclusioni

I dati a oggi disponibili su mRCC provengono da studi che si focalizzano su popolazioni selezionate e sottoposte a specifici trattamenti, esulando dalla visione complessiva dei pazienti con le loro comorbidità e i bisogni assistenziali (1,5,7,14,29). Nonostante gli enormi avanzamenti degli ultimi 15 anni nel campo della ricerca farmacologica e un altissimo grado di aderenza alle Linee Guida costantemente aggiornate e adottate dai clinici nella loro pratica quotidiana, una parte di pazienti trae ancora benefici limitati dalle terapie, a causa dei fenomeni di resistenza e tossicità (3,5,14). Inoltre, sono ancora molto poco studiati i pazienti più complicati (anziani e con fragilità) (6,8,20).

La disponibilità di dati relativi al carico assistenziale dei pazienti con mRCC, che siano registri o studi osservazionali retrospettivi o prospettici, può integrare e completare i risultati dei clinical trial con informazioni su popolazioni più eterogenee e sui costi (6,8,29), fornendo, così, ai clinici gli

strumenti per scegliere il trattamento, le modalità e le tempistiche di somministrazione più opportune (3,8,10).

Il burden a carico del SSN individuato da questa analisi è da ascrivere non solo alla patologia neoplastica, ma anche all'età, al sesso e alle condizioni cliniche e alle comorbidità dei pazienti, sia al momento della diagnosi sia dopo l'inizio della terapia. Al fine di fornire una misura reale dell'impatto del paziente con mRCC e di rispondere ai bisogni di questa specifica popolazione, la real-world evidence può tenere conto dell'utilizzo eterogeneo delle terapie specifiche, ma anche dei ricoveri ospedalieri, delle prestazioni ambulatoriali e degli esami specialistici a carico del SSN, correlati o meno alla neoplasia (5-7).

## 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

- Porta C, D'Attino R. Epidemiologia e standard di cura attuale del carcinoma renale metastatico in Italia. *Ital J Public Health*. 2011;8(3)(suppl 2):S7-S16.
- Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-621. [CrossRef PubMed](#)
- Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD011673. [PubMed](#)
- Zerdes I, Tolia M, Tsoukalas N, et al. Systemic therapy of metastatic renal cell carcinoma: review of the current literature. *Urologia*. 2019;86(1):3-8. [CrossRef PubMed](#)
- Nazha S, Tanguay S, Kapoor A, et al. Use of targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: clinical and economic impact in a Canadian real-life setting. *Curr Oncol*. 2018;25(6):e576-e584. [CrossRef PubMed](#)
- Goebell PJ, Staehler M, Müller L, et al; RCC-Registry Group (Tumour Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma). Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma – Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(6):e1101-e1115. [CrossRef PubMed](#)
- de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res*. 2018;27(1):115-124. [CrossRef PubMed](#)
- Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:127-137. [CrossRef PubMed](#)
- Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida. Tumori del rene. 2018. [Online](#)
- Associazione Italiana dei Registri Tumori. I numeri del cancro in Italia. 2019. [Online](#)
- Lipworth L, Morgans AK, Edwards TL, et al. Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex. *BJU Int*. 2016;117(2):260-265. [CrossRef PubMed](#)
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706-720. [CrossRef PubMed](#)
- Manola J, Royston P, Elson P, et al; International Kidney Cancer Working Group. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res*. 2011;17(16):5443-5450. [CrossRef PubMed](#)
- Pal S, Gong J, Mhatre SK, et al. Real-world treatment patterns and adverse events in metastatic renal cell carcinoma from a large US claims database. *BMC Cancer*. 2019;19(1):548. [CrossRef PubMed](#)
- Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(8):496-511. [CrossRef PubMed](#)
- Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(4):354-366. [CrossRef PubMed](#)
- Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 1.2020-June 7, 2019. 2020. [Online](#)
- Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol*. 1999;38(suppl 12):1-103. [CrossRef PubMed](#)
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530-2540. [CrossRef PubMed](#)
- Tenold M, Ravi P, Kumar M, et al. Current Approaches to the Treatment of Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1-10. [CrossRef PubMed](#)
- Dutcher JP, Flippot R, Fallah J, Escudier B. On the Shoulders of Giants: The Evolution of Renal Cell Carcinoma Treatment-Cytokines, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1-18. [CrossRef PubMed](#)
- 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. [CrossRef PubMed](#)
- 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*. 2019;26(8):836-846. [CrossRef PubMed](#)
- Piccini C, Ronconi G, Calabria S, et al. Healthcare resources utilisation in primary progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2018;39(7):1169-1174. [CrossRef PubMed](#)
- Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (WHO). ATC/DDD Index 2020. [Online](#)
- Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana dell'ICD9-CM. 2007. [Online](#)
- Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Allegato 4. DPCM 12 gennaio 2017. 2017. [Online](#)
- Istituto Nazionale di Statistica, ISTAT. Resident population by age, sex and marital status. 2015. [Online](#)
- Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2018;22(6):1-278. [CrossRef PubMed](#)
- Boffa DJ, Mallin K, Herrin J, et al. Survival After Cancer Treatment at Top-Ranked US Cancer Hospitals vs Affiliates of Top-Ranked Cancer Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e203942. [CrossRef PubMed](#)
- Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018 [The use of drugs in Italy. National Report Year 2018]. 2018. [Online](#)
- Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guidelines 2020. [Online](#)



# Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain

Néboa Zozaya<sup>1</sup>, Almudena González-Domínguez<sup>1</sup>, Natividad Calvente<sup>2</sup>, Rita de la Plaza<sup>3</sup>, Ana Herranz<sup>4</sup>, Antonio Blanes<sup>2</sup>, Miguel Tamayo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Weber, Madrid - Spain

<sup>2</sup>General Council of Official Colleges of Pharmacists, Madrid - Spain

<sup>3</sup>Official College of Pharmacists of Cantabria, Santander - Spain

<sup>4</sup>Hospital Pharmacy Vocal, General Council of Official Colleges of Pharmacists, Madrid - Spain

## ABSTRACT

**Introduction:** In March 2020, due to the pandemic caused by COVID-19, a pilot experience of pharmaceutical continuity of care received by hospital outpatients was launched in Cantabria, a Spanish autonomous community. Thanks to this experience, the medication was dispensed by the hospital pharmacy through the community pharmacy of the patient's choice. Our objective was to estimate the costs avoided by this practice during the months of April and May 2020.

**Methods:** The analysis of the economic impact was carried out in terms of saved costs, from the hospital and from the social perspective. Savings associated with the avoided home delivery of medication and avoided labor productivity losses were calculated, as well as the time associated with avoided trips in monetary terms.

**Results:** A total of 2,249 hospital-dispensed drugs were delivered through the community pharmacy in the analyzed period, with an average of 57.7 daily deliveries. The experience, which involved one hospital and 262 pharmacies of Cantabria, saved patients 93,305 km in trips to the hospital, associated with an average time saving of 1,374 hours. In terms of costs, the hospital saved on shipments by courier, estimated at €30,205, since it was the community pharmacy and the distribution warehouses that delivered the drugs. From a social perspective, this initiative saved €23,309 due to the trips (€8,907) and productivity losses (€14,402) that were avoided.

**Conclusions:** This exceptional situation may be a good opportunity to improve the coordination between hospital pharmacies and community pharmacies in Spain, not only during the pandemic but also in the post-COVID-19 era.

**Keywords:** Community pharmacy, Continuity of care, COVID-19, Hospital pharmacy, Spain, Telepharmacy

## Introduction

In March 2020, the pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus (COVID-19) forced the Spanish authorities to confine the population, an unprecedented milestone in

recent history. The rapid increase in infections and hospitalizations caused the Spanish National Health System to experience an unknown pressure on healthcare to date. The peak of the pandemic, reached in mid-April, caused the saturation of many hospital intensive care units.

This situation forced the rapid launch of organizational innovations that might otherwise have taken years to become a reality. Among them, the creation of parallel care circuits, the flexibilization of some healthcare processes, the significant increase in teleconsultations, and the quick purchases of healthcare materials stand out.

In Spain, a country with decentralized health competencies, some specialty drugs are dispensed by hospital pharmacies. During the COVID-19 pandemic, some regional health services incorporated new features in the dispensing of these drugs. In particular, the Spanish Society of Hospital Pharmacy designed a new protocol regarding the

**Received:** November 30, 2020

**Accepted:** January 25, 2021

**Published online:** February 18, 2021

This article includes supplementary materials

### Corresponding author:

Néboa Zozaya  
Calle Moreto, 17  
5° Dcha. 28014  
Madrid - Spain  
neboa.zozaya@weber.org.es





dispensing of medication to outpatients. This protocol included, among other measures, promoting the delivery of drugs by appointment, extending delivery schedules to space out appointments, limiting the presence and/or overlap of patients within the Pharmacy Service, and promoting home delivery for those patients in home isolation due to positive coronavirus diagnosis or to avoid possible contagion (1).

Cantabria is an autonomous community of about 5,300 km<sup>2</sup> and 583,000 inhabitants in the north of Spain. This region is geographically divided into 42 basic health areas and, at the time of this study, had four public hospitals and 274 community pharmacies (2,3). During the central phase of the lockdown (April and May 2020), a joint action of continuity of care between community pharmacies and hospital pharmacies was designed and carried out in Cantabria, with the purpose of avoiding patient visits to the hospital and all their associated risks. In this pilot experience, some of the hospital drugs dispensed on an outpatient basis by three hospital pharmacies were temporarily picked up at the patient's previously chosen community pharmacy, where an informed supply of the drugs was carried out. In all cases the patients were informed about the dosage regimen of the medication by the community pharmacist. Therefore, all supplies can be considered as informed deliveries.

The objective of this work was to estimate the costs avoided due to this pilot experience of pharmaceutical continuity of care in Cantabria during April and May 2020, from the perspective of the hospital and from the social perspective.

## Methods

For the purpose of implementing this pilot experience, a joint protocol involving hospital pharmacies and community pharmacies was developed in order to ensure adequate pharmaceutical care, drug distribution, dispensing, informed delivery, and traceability. Patients who were likely to be involved in this experience were first identified, following the order of appointments made for hospital pharmaceutical care consultations, which became telematic during the lockdown (4). During the telephone consultations, patients were informed of the possibility of collecting their medication from their chosen community pharmacy. Verbal consent

was requested. For technical and legal purposes, the hospital remained responsible for the dispensing of these drugs. The ease of a bidirectional communication between the hospital pharmacy and the community pharmacy was one of the items developed in the protocol.

The data analyzed were provided by the Official College of Pharmacists of Cantabria and correspond to the Marqués de Valdecilla University Hospital in Santander, the capital of Cantabria, which was the only hospital with sufficient information to carry out the analysis. The hospital's database collected information on the individual drugs that were dispensed in community pharmacies under this experience during April and May 2020.

The analysis of the economic impact of this pilot experience was carried out in terms of saved costs, from the perspective of the hospital and from the social perspective (Tab. I).

From the hospital's perspective, the new informed delivery circuit, which was exceptional in nature, was completely altruistic for the public healthcare system, since the cost of delivering the drugs was borne by the distribution warehouses and the community pharmacies involved in the experience. Savings associated with the avoided home delivery of medication were calculated as the costs that the hospital would have incurred had medication been delivered through a private courier. The need for cold chain maintenance, if any, was taken into account (5). Medicines delivered on the same day by the same community pharmacy were considered a single shipment from the hospital.

From the social perspective, which includes both the public health service of Cantabria and society in general, only two avoided costs were taken into account: 1) those associated with the patients' trips to the hospital and 2) labor productivity losses related to the time that would have been spent on these trips.

To perform the analysis, once the baseline data were properly cleaned, we extracted the exact address of each community pharmacy chosen by the patients in this experience (2). Using Google Maps, we obtained the exact distance between each pharmacy and the Marqués de Valdecilla University Hospital, and the average time associated with each corresponding trip (by car).

**TABLE I** - Description of each avoided cost, any assumption made, method used for its monetization, and unit cost applied

| Type of avoided cost                                  | Assumption   | Monetization method  | Unit cost applied   |
|---|--|--|---|
| To the hospital: cost of avoided deliveries           | All deliveries that were carried out               | Cost estimation based on whether or not the drug required CCM, and considering the possibility of grouping same-day deliveries to the same CPh in one single package | External parcel delivery company fees for nonurgent deliveries <1 kg: €9.90 without CCM and €20.04 with CCM (5) |
| To society: cost of avoided trips to hospital         | CPh located in a municipality outside of Santander | Cost estimation based on the distance from the hospital to the CPh (in kilometers)   | Cantabria's official tariff assigned to patient travel: €0.10 per kilometer (6,7)                               |
| To society: cost of avoided labor productivity losses | CPh located more than 1 km away from the hospital  | Cost of avoided traveling time, calculated as the average disposable income adjusted by the population size of the municipality                                      | Average disposable income per hour worked (assumed to be 37.5 h per week): between €8.40 and €12.9 per hour (8) |

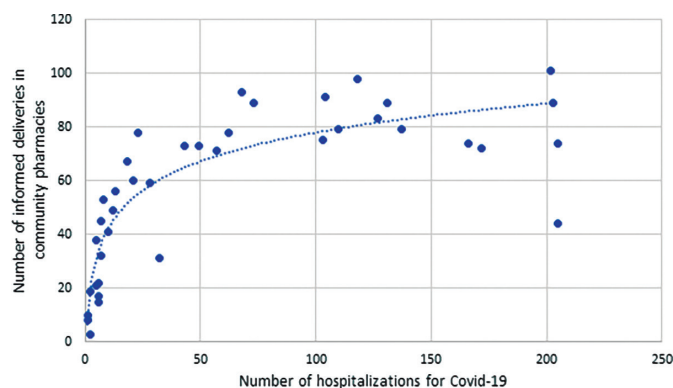
CCM = cold chain maintenance; CPh = community pharmacy.

Based on this information, the cost associated with the trips avoided by patients was obtained by applying the official public rate of Cantabria (€0.10 per km) to round trips outside of Santander (6,7). Avoided labor productivity losses were estimated by calculating the time associated with avoided trips in monetary terms. This monetization was done by applying the average disposable income per hour and adjusted to the population size of the municipality where each community pharmacy was located (8).

## Results

### Descriptive analysis

The pilot experience led to the informed delivery of 2,249 medications from community pharmacies throughout the 2 months of the analysis, with an average of 57.7 (standard deviation [SD] 28.5) informed deliveries per day. The number of informed deliveries decreased over time, which was consistent with the improvement of the pandemic, with a 66% correlation rate between the number of daily informed deliveries and the evolution of hospitalizations due to COVID-19 at the Marqués de Valdecilla University Hospital (9) (Fig. 1).



**Fig. 1** - Relationship between the number of informed deliveries in community pharmacies and the number of patients hospitalized for COVID-19 at the Marqués de Valdecilla University Hospital, April-May 2020.

Overall, 262 community pharmacies, located in 86 of the 102 municipalities of Cantabria (84%), participated in this pilot experience. These pharmacies serve 99.0% of the population of this autonomous community. Most deliveries (34.9%) were carried out in Santander, the only municipality with over 100,000 inhabitants, by its 85 pharmacies (32%). Almost one-fifth of all informed deliveries were performed in the 65 pharmacies located in highly rural municipalities (less than 5,000 inhabitants), hence bearing the highest average informed delivery ratio per 1,000 inhabitants (Tab. II).

Overall, 53.05% of the drugs delivered required cold chain maintenance. With regard to route of administration, 42.02% of the informed deliveries were subcutaneous drugs and 41.35% were oral medications (Tab. III).

Two-thirds of the drugs delivered through this initiative were antineoplastic and immunomodulatory agents (Tab. IV). Overall, 59.7% of the drugs were classified as hospital diagnosis, while 32.5% were for hospital use, and the remaining 7.8% were drugs used in special situations. Most of the latter were aimed at pathologies related to the cardiovascular system.

### Cost estimate

This continuity of care pilot experience carried out at the Marqués de Valdecilla University Hospital saved patients a total of 93,305 km in two-way trips to the hospital. These avoided trips were associated with a total saved time of 1,374 hours. Trips avoided from outside the municipality of Santander amounted to a total of 89,073 km (Tab. VI, supplementary material).

This initiative involved a total of 1,939 shipments by the hospital to community pharmacies (53.33% of them requiring cold chain maintenance). From the hospital perspective, this experience prevented the hospital from making shipments by courier, estimated at €30,205 in total.

From a social perspective, the initiative saved €23,309 in total, including the costs of avoided trips (€8,907) and avoided productivity losses (€14,402) (Tab. V). If extrapolated to a year, this avoided social cost figure would amount to approximately €139,860 per year.

**TABLE II** - Descriptive analysis of informed deliveries, by municipality population size

| Municipality population size (inhabitants) | Municipalities |              | Community pharmacies |              | Informed deliveries |              | Mean informed deliveries per 1,000 inhabitants |
|--|----------------|--------------|----------------------|--------------|---------------------|--------------|--|
|  | N              | %            | N                    | %            | N                   | %            |  |
| 100,001-500,000                            | 1              | 1.2          | 85                   | 32.4         | 784                 | 34.9         | 4.54   |
| 50,001-100,000                             | 1              | 1.2          | 22                   | 8.4          | 95                  | 4.2          | 1.84   |
| 20,001-50,000                              | 3              | 3.5          | 28                   | 10.7         | 327                 | 14.5         | 3.74   |
| 10,001-20,000                              | 5              | 5.8          | 24                   | 9.2          | 312                 | 13.9         | 4.64   |
| 5,001-10,000                               | 11             | 12.8         | 32                   | 12.2         | 300                 | 13.3         | 3.79   |
| 1,000-5,000                                | 45             | 52.3         | 51                   | 19.5         | 378                 | 16.8         | 3.78   |
| <1,000                                     | 20             | 23.3         | 20                   | 7.6          | 53                  | 2.4          | 4.76   |
| <b>TOTAL</b>                               | <b>86</b>      | <b>100.0</b> | <b>262</b>           | <b>100.0</b> | <b>2,249</b>        | <b>100.0</b> | <b>4.04</b>                                    |

**TABLE III** - Distribution of delivered drugs, by route of administration and need of cold chain maintenance

| Route of administration      | No cold needed (n = 1,056) | Cold needed (n = 1,193) | Total (2,249) |
|------------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------|
| Subcutaneous                 | 5.11%                      | 74.69%                  | 42.02%        |
| Oral                         | 84.85%                     | 2.85%                   | 41.35%        |
| Intravenous and subcutaneous | 0.95%                      | 19.20%                  | 10.63%        |
| Other combinations           | 6.72%                      | 1.93%                   | 4.18%         |
| Other routes*                | 2.37%                      | 1.34%                   | 1.82%         |
| <b>TOTAL</b>                 | <b>100%</b>                | <b>100%</b>             | <b>100%</b>   |

\*Other routes of administration: cutaneous, inhalation, intestinal, and ophthalmic.

According to a subgroup analysis, 58% of the €23,309 saved from a social perspective corresponded to drugs for hospital diagnosis, while 35% were drugs for hospital use. Almost two-thirds of the social costs avoided were associated with antineoplastic and immunomodulatory agents. Finally, by type of administration route, 39% of the avoided social cost corresponded to subcutaneous drugs (Tabs. VII, VIII, and IX, supplementary material).

## Discussion

Catalonia, Andalusia, Aragon, La Rioja, and Cantabria are among the autonomous communities that implemented circuits of continuity care, organizing deliveries with community pharmacies (10-13). To our knowledge, our study presents the first detailed analysis of the economic impact of such experience on hospitals and on society that has been published in Spain to date. This temporary initiative for the

**TABLE V** - Estimate of hospital and social costs avoided by the initiative

| Perspective | Costs avoided  | Amount         |
|-------------|--|----------------|
| Hospital    | Home delivery of medication avoided by the Health Service of Cantabria | €30,205        |
|             | Patient trips avoided by the Health Service of Cantabria               | €8,907         |
| Social      | Productivity losses avoided  | €14,402        |
|             | <b>TOTAL</b>   | <b>€23,309</b> |

delivery of medicines in the community pharmacy allowed the hospital to save private courier costs associated with medication home delivery, estimated at €30,205 in 2 months (this is equivalent to 0.04% of the hospital pharmaceutical expenditure of Cantabria in April and May (14)). The magnitude of the economic impact would have been even greater had the study been extended to 100% of the hospitals in Cantabria.

During the COVID-19 pandemic, hospital pharmacy departments in Spain have been forced to reorganize their procedures in order to face a conflicting scenario. On the one hand, the Royal Decree that supported the State of Alarm (an emergency procedure in Spain that limits the freedom of movement) allowed individuals, as an exception, to leave the house to pick up medication, either at the community pharmacy or at the hospital. On the other hand, the authorities strongly urged all citizens not to visit hospitals in order to prevent the spread of the virus (15).

The health crisis caused by the pandemic has been an ideal time to implement telepharmacy services along with the more traditional outpatient services provided by hospital pharmacies. In Spain, this transformation has been largely

**TABLE IV** - Distribution of delivered drugs by ATC1 code (organ or system in which the drug acts) and by type of prescription

| ATC1 Code   | Hospital diagnosis (%) | Hospital use (%) | Drugs used in special situations (%) | Overall total (%) |
|---|------------------------|------------------|--------------------------------------|-------------------|
| L – Antineoplastic and immunomodulating agents                          | 89.3                   | 27.9             | 16.9                                 | 63.7              |
| B – Blood and blood-forming organs                                      | 0.7                    | 27.4             | 0.6                                  | 9.3               |
| J – Anti-infectives for systemic use                                    | 0.8                    | 25.2             | 1.7                                  | 8.8               |
| C – Cardiovascular system   | 1.8                    | 6.6              | 57.1                                 | 7.7               |
| N – Nervous system  | 1.4                    | 7.1              | 3.4                                  | 3.4               |
| A – Alimentary tract and metabolism                                     | 0.8                    | 1.2              | 16.9                                 | 2.2               |
| H – Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins | 1.3                    | 3.0              | 1.7                                  | 1.9               |
| R – Respiratory system  | 2.0                    | 0.1              | 0.6                                  | 1.3               |
| S – Sensory organs  | 1.4                    | 0.0              | 0.0                                  | 0.8               |
| G – Genitourinary system and sex hormones                               | 0.0                    | 1.4              | 0.0                                  | 0.4               |
| D – Dermatological  | 0.4                    | 0.0              | 0.6                                  | 0.3               |
| V – Miscellaneous   | 0.1                    | 0.0              | 0.6                                  | 0.1               |
| <b>Overall total</b>  | <b>100</b>             | <b>100</b>       | <b>100</b>                           | <b>100</b>        |

ATC = Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.



promoted within the Strategic Map for Outpatient Care (or MAPEX after its Spanish initials), although legal adjustments were required (16).

Before this health crisis, 83.2% (95% confidence interval [CI]: 77.1-88.3%) of the Spanish National Health Service hospitals carried out face-to-face pharmaceutical care activities only, including the delivery of medication (17). In contrast, during the first 6 weeks of confinement, remote pharmaceutical care and informed dispensing were used by over 80% of outpatients in the 41 hospitals included in the study by Tortajada et al. (17). The main procedure was home dispensing (87% of deliveries), whereas 5.6% of all deliveries were made in coordination with community pharmacies.

The initiative that we have analyzed in this article was carried out in Cantabria. It started in March 2020 with 110 pharmacies and focused on providing services to the most vulnerable patients (immunosuppressed patients, with respiratory or mobility problems). As the health situation worsened, the program was extended to all hospital pharmacy outpatients (18). In the end, practically all community pharmacies in Cantabria (262 out of 274) participated in this experience (19). The average number of medicines delivered through this initiative was approximately 58 per day. This is more than a third of the medicines usually dispensed on an outpatient basis by the pharmacy service of the Marqués de Valdecilla University Hospital, which treats about 163 patients daily (20). Our analysis showed that most of the drugs delivered were antineoplastic and immunomodulatory agents, indicating that the initiative largely helped the most vulnerable patients. Another aspect to highlight from our results is that almost 8% of the informed deliveries were drugs dispensed in special situations.

As we have shown, this pilot experience has spared patients from unnecessary trips to the hospital during the crisis caused by COVID-19. The initiative prevented not only the patients but also their caregivers from visiting the hospital, which entailed savings in terms of travel costs and time, especially when patients and caregivers inhabited the most remote areas outside the capital. In addition, we could also refer to other potential advantages of the initiative, which should be confirmed in future studies. Picking up the drug at the community pharmacy may have allowed the patient to establish a more humanized, personalized, and continuous contact than if the delivery had been done by a courier, thus benefiting from pharmaceutical advice. The latter may have led to greater safety, adherence, and therapeutic compliance, key aspects to reinforce during a crisis situation such as the one caused by COVID-19, which forced delays in continuous and direct contact with the system. Another potential advantage of this experience may be that it spared the patients the suffering and fear associated with having to visit the hospital in the middle of the pandemic, as well as the risk of possible contagion. Moreover, the flexibility of community pharmacies with regard to the schedule could have been another potential benefit to patients compared to hospital dispensing. Because of these benefits the initiative was supported by the Spanish Patient Forum (21).

Other studies support our claim that this initiative had many benefits other than cost savings. A recent internal survey carried out by the Pharmacist Chamber of Cantabria

reveals the high degree of satisfaction shown by the patients who participated in this pilot experience. Over 70% of respondents (n = 61) described the accessibility, schedules, and waiting time in their community pharmacy as “adequate or very adequate” and rated their overall level of satisfaction with received care with an average score of 7.7 out of 10. Overall, 69.3% of those surveyed stated that they would like to continue picking up their hospital medication at their community pharmacy.

Finally, the experience may have also improved the coordination between the hospital pharmacy and community pharmacies during the most delicate moments of the pandemic. An improved coordination can avoid problems related to patient delivery data, as well as discrepancies between documentation and dispensed medication. Moreover, this may have facilitated the traceability of drug distribution and dispensing; keeping drugs within the pharmaceutical channel throughout the process; and avoiding breaking cold chain maintenance.

One of the weak points of this initiative is that it can only involve medication received by stable chronic patients. Furthermore, the fact that the shipment costs are entirely borne by community pharmacies and/or by distribution warehouses may not be sustainable over time. In order to be efficient, this type of service should not imply an extra cost over existing alternatives for the healthcare system. These alternatives are based on the development of an internal support service within the hospital or hiring a distribution warehouse that could deliver the drugs with proper preservation conditions. Another possible alternative could be to channel the drugs directly from the manufacturing laboratory to community pharmacies through pharmaceutical distributors.

Our study is not without limitations. First, the available data allowed us to analyze the experience carried out in only one of the three participating hospitals, and only during the months of April and May. It would be desirable to widen the scope of the analysis to other centers and time horizons, to test the consistency and representativeness of the results. Second, we lack information on the age or age group of the patients, which would have allowed us to make more specific and reality-adjusted assumptions, especially regarding actual avoided productivity losses. Third, we have considered mean costs, but the avoided transport costs may differ in some extent from region to region. Finally, it would also have been desirable to have collected information on whether the patient was accompanied by another person in order to compute the additional time avoided by the patient's companion.

In conclusion, this exceptional situation may be a good opportunity to enhance the coordination between hospital pharmacies and community pharmacies in Spain not only during the pandemic but also in the post-COVID-19 era. In the current environment of greater healthcare humanization, it may be desirable to incorporate a mixed model of outpatient pharmaceutical care, which combines the advantages of both hospital and community pharmacy procedures, further adapting to patients' individual and changing needs. Looking into the future, further analyses on the efficiency of alternative non-face-to-face pharmaceutical dispensing options are encouraged in order to base future decisions regarding drug dispensing flexibility on real evidence.





## Disclosures

Financial support: This research received funding from the Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists.

Conflict of interest: NZ and AGD work at Weber, a consultancy firm that received funding from the Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists to develop this project. NC, RP, AH, AB and MT work for the Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists or for a regional Official College of Pharmacists.

## References

1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Procedimientos de Farmacia Hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 (Covid-19). [Online](#) Accessed August 25, 2020.
2. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cantabria. Farmacias en Cantabria. [Online](#) Accessed August 25, 2020.
3. Instituto Cántabro de Estadística – ICANE. [Online](#) Accessed August 25, 2020.
4. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática. BOE Núm. 163. Real Decreto ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. [Online](#) Accessed October 22, 2020.
5. SEUR. Transporte de Paquetería y Mensajería Nacional e Internacional. [Online](#) Accessed August 31, 2020.
6. Gobierno de Cantabria. BOC Número 98. Orden SAN/27/2007, de 8 de mayo, por la que se establece el régimen de ayudas para pacientes de la Comunidad Autónoma de Cantabria y, en su caso, acompañantes, por gastos de desplazamiento, manutención y alojamiento con fines asistenciales. [Online](#) Accessed August 28, 2020.
7. Gobierno de Cantabria. BOC Número 15. Orden SAN/2/2019, de 7 de enero, por la que se modifica parcialmente la Orden SAN/27/2007, de 8 de mayo, por la que se establece el régimen de ayudas para pacientes de la Comunidad Autónoma de Cantabria y, en su caso, acompañantes, por gastos de desplazamiento, manutención y alojamiento con fines asistenciales. [Online](#) Accessed August 28, 2020.
8. Agencia Tributaria. Estadística de los declarantes del IRPF por municipios: 2017. Renta bruta y renta disponible, por tamaño del municipio, en Cantabria. [Online](#) Accessed August 27, 2020.
9. Servicio Cántabro de Salud. Situación epidemiológica de la Covid-19 en Cantabria. [Online](#) Accessed August 27, 2020.
10. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, et al. Implementation of specialized pharmaceutical care hospital outpatient clinics in a hospital pharmacy department. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-666. [PubMed](#)
11. El Global. El RD de “nueva normalidad” prolonga el envío de fármacos a domicilio desde hospitales. [Online](#) Accessed September 2, 2020.
12. Servei Català de la Salut. Resolució per la qual, amb motiu de la situació de la crisi sanitària ocasionada per la COVID-19, s'estableixen mesures per a la dispensació de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria en la modalitat no presencia. [Online](#) Accessed September 1, 2020.
13. DiarioFarma. El CGCOF calcula que unos 7.000 pacientes recogen DH en farmacias. [Online](#) Accessed September 25, 2020.
14. Ministerio de Hacienda. Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario. [Online](#) Accessed September 4, 2020.
15. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática. BOE-A-2020-3692. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. 2020. [Online](#) Accessed July 20, 2020.
16. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Proyecto MAPEX: marco estratégico en telefarmacia. [Online](#) Accessed September 1, 2020.
17. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp.* 2020;44(4):135-140. [PubMed](#)
18. Margusino-Framiñán L, Illarro-Uranga A, Lorenzo-Lorenzo K, et al. Pharmaceutical care to hospital outpatients during the COVID-19 pandemic. *Telepharmacy.* *Farm Hosp.* 2020;44(7): 61-65. [PubMed](#)
19. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cantabria. Farmacias y Botiquines. [Online](#) Accessed September 2, 2020.
20. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Memoria 2015 del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. [Online](#) Accessed August 28, 2020.
21. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC). La farmacia comunitaria puede evitar desplazamientos de riesgo de infección por COVID-19. [Online](#)

# A comparative analysis of international health technology assessments for novel gene silencing therapies: patisiran and inotersen

Sergio Iannazzo

Hetegy, Turin - Italy\*

## ABSTRACT

**Objectives:** Using the case study of patisiran and inotersen, we conducted a narrative comparative analysis of the health technology assessment (HTA) agency appraisals of these two first-in-class transthyretin gene silencers, which represent exceptional advances in the treatment of hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis, a rare and multisystemic disease. Despite the impact of each product on the treatment landscape, the majority of HTAs are only considered standard of care as a comparator, resulting in a void of information and limited comprehension of the clinical and pharmacoeconomic differences between the two treatments.

**Methods:** A search was conducted internationally for HTA reports, and only instances where assessment decisions for both treatments were publicly available were included in the present analysis. The HTA reports were analyzed broadly for the assessment of clinical and pharmacoeconomic evidence. Only economic models considering both patisiran and inotersen were included in this analysis.

**Results:** A total of nine agencies with public assessment reports for both treatments were identified. HTA agency assessments for both treatments were essentially positive; however, differences were noted in the final recommendations, place in treatment or reimbursed indications, and in the narrative of the evaluations. Only the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) assessment for patisiran evaluated an economic model comparing the two treatments.

**Conclusions:** The differences summarized in this comparative analysis may provide a more comprehensive overview of the two treatments.

**Keywords:** hATTR, Health technology assessment, Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, Inotersen, ONPATTRO, Patisiran, TEGSEDI

## Introduction

Hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis is a rare, multisystemic disease with a heterogeneous clinical presentation that impacts sensorimotor, autonomic, and cardiovascular function (1-4). Disease progression is rapid and leads to substantial functional disability, high morbidity, and mortality (1,2). Historically, treatment options for hATTR amyloidosis were severely limited (1). Orthotopic liver transplantation (OLT) was an early treatment option and continues to be considered for a select proportion of early-stage polyneuropathy patients (4,5). Previously, the

only pharmacological treatments available were transthyretin tetramer stabilizers that do not reduce the levels of the pathogenic protein. Multiple studies have shown that patients treated with these therapies experience slowing, but not halting, of neuropathy progression and declines in health-related quality of life (HRQoL) over time (6,7).

Two first-in-class transthyretin (TTR) gene silencers for the treatment of hATTR amyloidosis received regulatory approval in multiple jurisdictions (8-11) and entered the reimbursement process in several countries at similar times. Patisiran (ONPATTRO<sup>®</sup>, Alnylam Pharmaceuticals), an RNA interference (RNAi) therapeutic, and inotersen (TEGSEDI<sup>®</sup>, Akcea Therapeutics), an antisense oligonucleotide (ASO), represent a step change in therapy for hATTR amyloidosis patients and present promising treatment options for a population with substantial unmet need (8,9).

As they are the first TTR gene silencers that inhibit the production of amyloid protein in hATTR amyloidosis, the clinical interest in their use is high. The review of two innovative orphan treatments for the same rare disease by health technology assessment (HTA) agencies at similar times is very uncommon, and even unprecedented under the Highly Specialised Technology (HST) program from the National Institute

**Received:** October 23, 2020

**Accepted:** February 8, 2021

**Published online:** March 12, 2021

## Corresponding author:

Sergio Iannazzo

Via Cassini 19

10129 Turin - Italy

sergio.iannazzo@icloud.com

\*Affiliation at the time of the study



for Health and Care Excellence (NICE) (12). Given these points, these treatments are considered comparators; however, due to their entry in the reimbursement process at the same time, the majority of agencies reviewed each treatment in comparison to standard of care, which has resulted in a paucity of information on the clinical differences between the two treatments and a lack of comparative pharmacoeconomic evaluation. In this case study, we examine the conclusions of the HTA reports for patisiran and inotersen for hATTR amyloidosis with polyneuropathy to provide a comparative analysis for patients, clinicians, payers, and other stakeholders.

## Methods

Published HTA reports were identified through a targeted literature search of international HTA agencies. HTA agencies were identified by searching the European Commission list of EU countries with an HTA system (13) and members of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (14). Additional searches were conducted for major agencies not listed by either resource.

The initial search for published HTA appraisals was performed between July 1, 2019, and August 30, 2019, and was updated between November 12 and 20, 2020. The agency websites were searched using the following key words: patisiran, ONPATTRO, inotersen, and TEGSEDI. Public documents from HTA agencies were included for review if reports for patisiran and inotersen (separate or combined) were available. A narrative account of the assessment of the clinical and pharmacoeconomic evidence evaluated in the HTA report is presented, as well as the final agency recommendations for each treatment.

## Results

Forty-four HTA agencies were identified internationally. Of these, nine HTA agencies had publicly available reports for patisiran and inotersen (Tab. 1). While the majority of

**TABLE 1** - HTA agencies with published appraisals for patisiran and inotersen\*

| Country       | Agency  |
|---------------|---|
| UK            | National Institute for Health and Care Excellence (NICE)          |
| Scotland      | Scottish Medicines Consortium (SMC)                               |
| Canada        | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)      |
| Germany       | Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)                                 |
| France        | Haute Autorité de Santé (HAS)                                     |
| Sweden        | Tandvårds-och Läkemedelförmånsverket (TLV)                        |
| United States | Institute for Clinical and Economic Review (ICER)                 |
| Portugal      | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) |
| Spain         | Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)   |

\*Listed by descending publication date, ordered according to the first publication from the agency.

the assessments contained evaluations of both the clinical and pharmacoeconomic evidence, the mandates of the HTA agencies included in this review varied in focus. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Haute Autorité de Santé (HAS), the Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), the Scottish Medicines Consortium (SMC), Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), Infarmed, and NICE play a formal role in the reimbursement process in their respective countries (15-23). Institute for Clinical and Economic Review (ICER) is an independent nonprofit organization that objectively evaluated the clinical and pharmacoeconomic value of patisiran and inotersen without providing a binding recommendation for payers in the United States (24). In Sweden, Tandvårds- och Läkemedelförmånsverket (TLV) provided pharmacoeconomic assessments of patisiran and inotersen at the request of the New Therapy Council, but did not provide a formal recommendation on reimbursement for either treatment (25-27).

The differences in the roles and mandates of the HTA agencies themselves are reflected in the structure and focus of the assessment reports. The summary results presented below are ordered chronologically by date of publication and are presented by agency. Within each agency heading, the conclusion or recommendation is reported first, followed by a review of the evaluation of the supporting clinical evidence, highlighting the differentiation in the treatment assessments. Language reported verbatim from the agency reports is indicated by quotation marks.

### *National Institute for Health and Care Excellence*

Both patisiran and inotersen were recommended by NICE within their marketing authorizations (15,20). The NICE appraisal for patisiran indicated there was evidence suggesting the drug may provide long-term benefits by stopping the progression of hATTR amyloidosis and potentially reversing the condition (20). Clinical experts consulted by NICE explained that “the likelihood of halting or reversing amyloid deposition, and so reducing neuropathy and improving cardiac function, is dependent on the extent of reduction in TTR” levels in the patient (15,20). While the impact on the progression of the disease may vary among patients due to differences in production and turnover of amyloid in the body, the experts consulted believed that, although not validated, most patients would derive a clinically meaningful benefit from a TTR reduction of 80% or more (20). The NICE appraisal noted that in the patisiran group of the phase III trial, APOLLO, the mean reduction of serum TTR over 18 months was 87.8% (20). Additionally, the clinical experts believe that TTR reduction would be sustained over time with continued patisiran treatment because as TTR production is suppressed, the body is able to clear accumulated amyloid deposits (20). Therefore, the committee concluded that the clinical evidence from the APOLLO study showed that patisiran was of considerable benefit to patients and had the potential to stop and reverse disease progression (20). The inotersen group of the phase III NEURO-TTR trial showed a TTR reduction of 74% over 15 months (15). The committee concluded that while inotersen did not decrease serum TTR

levels by 80%, it provided a clinical benefit (15). The NICE appraisal reported that inotersen slowed the progression of neuropathy but did not stop progression or reverse the disease (15).

The NICE appraisal reported that patisiran reduced disability and improved HRQoL compared to baseline, which allowed patients to maintain their independence and dignity, resume or continue to carry out daily activities including returning to work, and participating in a more active social and family life (20). The NICE committee consulted patient experts who reported that the benefits seen in the APOLLO trial had “a marked effect on patients’ lives, including regaining a social life, not having to wear incontinence pads, and being able to go to a restaurant without worrying about debilitating bowel symptoms.” The NICE appraisal concluded that there was also evidence suggesting that patisiran may provide long-term HRQoL benefits to patients by stopping and potentially reversing the condition (20). Patient experts consulted during the NICE appraisal for inotersen indicated that slowing disease progression was valuable to them as it may allow them to remain in the earlier stages of disease, with a better quality of life, for longer (15).

The NICE appraisals for both patisiran and inotersen included assessment of the safety profiles of both therapies. The main safety concerns for inotersen highlighted by the NICE committee were related to glomerulonephritis and thrombocytopenia (15). One death in the inotersen arm, from intracranial hemorrhage caused by severe thrombocytopenia, was considered to be related to the study drug (15). After monitoring of platelet levels was implemented, no other severe thrombocytopenia events occurred in the NEURO-TTR trial, and the committee acknowledged that the major safety risks associated with inotersen can be effectively managed with routine monitoring in clinical practice (15). NICE reported the safety profile for patisiran was favorable, with a low stopping rate and no adverse events (AEs) that involved glomerulonephritis (20).

### **Scottish Medicines Consortium**

The SMC assessment reports accepted patisiran and inotersen for use within NHS Scotland based on the substantial improvement in HRQoL associated with both treatments (22,23).

Clinical experts consulted by the SMC considered that patisiran represented a “major therapeutic advancement” and they noted that patisiran improved HRQoL and reduced disability compared to best supportive care (BSC) (22). The clinical experts consulted in the appraisal of inotersen considered it a “therapeutic advancement” that slowed the progression of polyneuropathy (23).

The SMC assessments included patient and clinical engagement (PACE) meetings consisting of patient group representatives and clinical specialists who considered the added value of the ultra-orphan drugs in the context of treatments currently available from NHS Scotland. The PACE meeting concluded that patisiran “has the potential to halt or slow progression of disease and in some cases improves symptoms,” with the expectation of continued clinical improvement as long as TTR levels remain lowered (22). At the PACE

meeting for inotersen, it was noted that compared to placebo, inotersen stabilizes progression of polyneuropathy and the corresponding decline in HRQoL (23).

### **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**

CADTH CDEC recommended based on separate assessments that both patisiran and inotersen be reimbursed for the treatment of polyneuropathy in adult patients with hATTR amyloidosis, under certain conditions (21). CADTH CDEC recognized that both patisiran and inotersen were associated with a statistically significant improvement compared with placebo for the primary and secondary endpoints of each pivotal study, respectively (21).

The CADTH report for patisiran included the result of an indirect treatment comparison (ITC) submitted by the manufacturer based on the two phase III studies APOLLO (patisiran) and NEURO-TTR (inotersen) (21). The ITC was conducted using two methods: one using the Bucher method and a second using the matching-adjusted indirect comparison (MAIC) method. Both analyses suggested that patisiran was statistically superior to inotersen for the change from baseline in modified Neuropathy Impairment Score + 7<sub>ionis</sub> (mNIS + 7<sub>ionis</sub>) and the Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy Instrument (Norfolk QoL-DN) scores (21). CADTH concluded that while the differences between treatments were statistically significant, the clinical significance of this was unclear, given the lack of published minimum clinical important difference (MCID) values for these outcome measures (21).

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

The G-BA reported a “considerable additional benefit” for patisiran in the treatment of hATTR amyloidosis (19). This is the second highest possible designation from the G-BA, which corresponds to “a considerable improvement in therapy-related benefit, not previously achieved by BSC, such as recovery from disease, a considerable increase in life, long-term relief from severe symptoms, or extensive avoidance of severe side-effects” (28). The G-BA classified the extent of the additional benefit for inotersen as “not quantifiable” (18). This is the lowest possible designation by the G-BA for an orphan treatment, as an “additional benefit” is considered to be proven by the existence of the marketing authorization (28).

The G-BA assessed each study endpoint for the APOLLO and NEURO-TTR clinical trials in terms of statistical significance and clinical relevance. Only the endpoints that met both conditions were taken into consideration in the assessment of the additional therapeutic benefit for each treatment (18,19). The endpoints considered as statistically significant and clinically relevant by the G-BA for patisiran included: gait speed (Ten Meter Walk Test; 10-MWT), health status (EuroQoL 5 Dimension Visual Analog Scale; EQ-5D VAS), impairments regarding daily activities (Rasch-built Overall Disability Scale; R-ODS), and HRQoL (Norfolk QoL-DN) (19). These endpoints were regarded as a “considerable addition to the benefits” of patisiran even though the G-BA viewed their bias potential as high due to an imbalance in



the number of missing observations for the placebo arm compared to the patisiran arm of APOLLO. The G-BA report explained that although the per-protocol treatment duration was 18 months for both the patisiran and the control arms, the mean treatment duration was longer for patisiran (18 months vs. 15 months), as there were more patients who discontinued in the placebo group (19). The G-BA assessment considered the majority of results from the NEURO-TTR trial “not quantifiable,” with the exception of the physical functioning domain of the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) that measures HRQoL. A “positive effect” was reported for the SF-36, although the G-BA noted uncertainty regarding the possible overestimation of the effect (18).

The G-BA assessed the safety profile of both patisiran and inotersen. From the APOLLO trial, they noted that fewer AEs led to the discontinuation of treatment in the patisiran group than in the placebo group (19). Furthermore, there were more AEs in the placebo arm than in the patisiran arm. As the proportion of patients with at least 15 months treatment duration was higher in the patisiran arm than in the control arm, the G-BA reported the safety results from APOLLO were potentially biased to the disadvantage of patisiran (19). In the safety analysis of the NEURO-TTR trial, the G-BA noted that the higher level of AEs that resulted in discontinuation in the inotersen arm resulted in a “statistically significant disadvantage” for inotersen compared to placebo (18).

### **Haute Autorité de Santé**

In their assessment of the place in therapy, HAS concluded patisiran should be considered a first-line treatment (16). The evaluation of inotersen by HAS concluded the drug should be considered a second-line treatment for patients who are unable to receive patisiran (17).

Neuropathy impairment was described as stabilized or improved at 18 months in the HAS appraisal for patisiran compared to baseline (29). The appraisal for inotersen described the treatment as demonstrating less neuropathy impairment than placebo at 15 months (30). The impact on HRQoL was described as “favorable” in the HAS appraisal for patisiran (29). In the appraisal for inotersen, the impact on HRQoL was described as “modest” (30).

When considering the safety profiles of both drugs, the HAS appraisal for patisiran reported an acceptable safety profile at 18 months that was characterized mainly by infusion-related reactions that were managed by premedication (16,29). The HAS appraisal for inotersen noted the safety profile was characterized by the risk of thrombocytopenia that can be serious or even fatal—it was the cause of one death during the NEURO-TTR study, and the risk of glomerulonephritis which required additional renal function monitoring (17,30). The inotersen appraisal also mentioned the existence of patisiran as an alternative treatment, with a safety profile that was considered to be more favorable in the short term (17,30).

### **Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverket**

In their overall assessment of patisiran and inotersen, TLV made the assessment that “it is not possible to say that one drug is better than the other in terms of treatment effect” (31).

TLV reported that patisiran showed statistically significant and clinically relevant positive effects for the primary, secondary, and exploratory endpoints of the APOLLO, including patient-reported outcomes (25). They further noted a sustained effect of patisiran in the long term based on the follow-up data to 36 months (25). The TLV analysis of inotersen reported statistically significant and clinically relevant positive effects for the primary composite endpoint from NEURO-TTR compared to placebo (26). TLV noted sustained efficacy for inotersen over the 15-month period of the NEURO-TTR study (26).

The TLV assessment of patisiran did not include any assessment or conclusion on the safety profile of patisiran (25). The assessment for inotersen indicated that while regular monitoring of platelet counts and renal and liver function is mandatory, there remains a risk of serious side effects with inotersen treatment compared to placebo (26).

### **Institute for Clinical and Economic Review**

ICER reported a “moderate certainty of a substantial net health benefit with high certainty of at least a small net health benefit compared to best supportive care” for patisiran (24). As a result, they rated the net health benefit for patisiran as incremental or better than that of BSC, leading to a grade of B+ in the ICER evidence rating matrix (24). ICER reported a “moderate certainty of a comparable, small or substantial net health benefit for inotersen relative to BSC, with high certainty of at least a comparable net health benefit” (24). As a result, they rate the net health benefit for inotersen as comparable or better to that of BSC (ICER evidence rating matrix: C+) (24).

In their appraisal, ICER concluded that patisiran was associated with an improvement from baseline in neuropathy symptoms (24). Additionally, for the exploratory endpoint of neuropathy stage (disease progression), ICER noted that patients treated with patisiran were stable or improved compared to BSC in the APOLLO trial (24). The ICER appraisal of inotersen concluded that patients treated with the drug did not experience an improvement from baseline in neuropathy symptoms, but rather exhibited a slowing in worsening of neuropathy and stabilized neuropathy-related HRQoL relative to placebo (24). The report noted that the delay of neuropathy progression due to treatment with inotersen was sustained for 2 years; however, ICER indicated the stability in neuropathy-related HRQoL may not be durable. Additionally, ICER reported there was no evidence of improved stabilization of disease progression, as measured by polyneuropathy disability (PND) score, for patients treated with inotersen as compared to BSC (24).

ICER considered the safety profiles of both drugs and noted a “low-moderate” risk safety profile due to concomitant steroid administration for patisiran (24). Additionally, ICER reported a decreased frequency of AEs compared to BSC and no difference in mortality between treatment arms in APOLLO. As all deaths in the patisiran arm were cardiovascular in nature, a possible safety signal of complete heart block was reported; however, this finding was qualified by the statement that heart block can be observed in hATTR amyloidosis patients with cardiomyopathy. Finally, ICER noted that the post hoc analysis in patients with cardiac involvement demonstrated a statistically significant reduction in the



composite rate of all-cause hospitalization and mortality in the patisiran arm compared to the BSC arm (24).

When considering the safety profile from the NEURO-TTR trial, ICER concluded that there were potential safety signals due to thrombocytopenia and glomerulonephritis in patients treated with inotersen (24). Uncertainty regarding the safety of inotersen treatment was reported given that all deaths in the NEURO-TTR trial occurred in the inotersen arm, and one patient death was considered possibly drug related. ICER suggested that the enhanced monitoring protocol added to the trial may offer assurance that the risk of thrombocytopenia may be manageable (24).

### **Infarmed**

Infarmed recommended patisiran be reimbursed for the full indication in hATTR amyloidosis patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy (32). The report for inotersen recommended reimbursement for the treatment of patients with hATTR amyloidosis stage 2 polyneuropathy and patients in stage 1 who do not respond, who are intolerant, or ineligible for previous pharmacological treatment with tafamidis (33).

Both reports noted that while the magnitude of treatment effect was not possible to quantify, respectively, it may be considered substantial. The assessment of patisiran did not raise any safety concerns (32). The assessment of inotersen reported important toxicity problems that should be monitored (33).

### **Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios**

The AEMPS reports for patisiran and inotersen noted the lack of direct comparative studies between either treatment. Despite documenting the limitations of comparing the differences in endpoints (mNIS+7 vs. mNIS+7<sub>ionis</sub>), the reports noted that an unadjusted indirect comparison showed an apparent greater effect of patisiran over inotersen on neuropathy (34,35). The report for patisiran also noted a difference in safety profiles between the two treatments characterized by infusion reactions and ocular alterations for patisiran; and thrombocytopenia, risk of bleeding, and glomerulonephritis for inotersen (34).

### **Limitations of the clinical evidence**

The limitations of clinical evidence raised in the HTA reports reviewed were similar for both treatments. In particular, the uncertainties surrounding long-term data for both patisiran and inotersen were mentioned by the majority of the HTA agencies (15-17,20-24,34-36). However, as noted in an earlier section, TLV reported a sustained effect of patisiran in the long term, based on the follow-up data to 36 months presented in the manufacturer's submission (25). TLV noted a sustained effect over the 15 months of the NEURO-TTR trial for patients treated with inotersen (26).

The clinical trial endpoints, mNIS+7 (patisiran, APOLLO) and mNIS+7<sub>ionis</sub> (inotersen, NEURO-TTR), were criticized by some of the HTA agencies for the lack of published information on clinically relevant improvement (16,17,21,24). CADTH, ICER, and HAS questioned the MCIDs of the mNIS+7 and mNIS+7<sub>ionis</sub>, while NICE, SMC, and TLV accepted the MCID of a 2-point change based on a consensus report from the

International Peripheral Nerve Society for the original NIS score (15-17,20-26,36,37). Some HTA agency reports noted that neither mNIS+7 scale is used in all clinical practice settings (21,25,26,36). Additionally, the G-BA and HAS reported uncertainty associated with the appropriateness of the weights for each subcomponent of the scale (16-19). Finally, the imbalanced baseline characteristics between the drug and placebo groups were another source of uncertainty for both the APOLLO and NEURO-TTR trials (15,19-21,24,26,36).

### **Health economic components of the HTA appraisals**

NICE, the SMC, TLV, HAS, Infarmed, and the CADTH assessment of inotersen reviewed manufacturer-submitted pharmacoeconomic models in which patisiran or inotersen was compared to BSC in the base case (15,20,22,23,29-33,36). The models for patisiran and inotersen had major methodological differences, including resource utilization, treatment costs, utilities, and health states, which inhibited comparison of the results. ICER developed separate Markov models for each treatment compared to BSC, as they indicated the differences in the primary outcome measures and trial populations precluded developing a pharmacoeconomic model comparing patisiran and inotersen (24). The Infarmed report for inotersen also included a subpopulation economic analysis comparing inotersen with tafamidis (33).

The CADTH appraisal of patisiran included a reanalysis of the manufacturer-submitted model that compared patisiran, inotersen, and BSC. The manufacturer's Markov model included health states defined by PND score and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, OLT, and death. The CADTH reanalysis included modifications to harmonize the simulation of the clinical effects of patisiran, inotersen, and BSC, in order to enable a sequential cost-effectiveness analysis. The reanalysis also included an assumption of no difference in treatment-specific utilities and health state costs and removed the treatment effect of patisiran on cardiac outcomes. The CADTH reanalysis found that inotersen was extendedly dominated by the other treatments; in other words, inotersen was found less efficient than a combination of patisiran and BSC (21).

At the request of HAS, the manufacturer of patisiran submitted an additional comparison with inotersen as a scenario analysis; however, it was deemed inadequate and subsequently not considered in the assessment (29). The HAS evaluation of inotersen indicated that the manufacturer developed a comparison with patisiran, but did not submit it to the agency for assessment (30).

### **Summary of the clinical and comparative economic evidence of the HTA appraisal**

The summary of the clinical and comparative pharmacoeconomic evidence from the HTAs reports is presented in Table II.

### **Discussion**

When assessed individually, all HTA agencies highlighted areas of differentiation between the two treatments. While



**TABLE II** - Summary of the clinical and comparative economic evidence of HTAs reviewed

| HTA Agency               | Patisiran   | Inotersen   |
|--------------------------|---|---|
| NICE (15,20)             | Recommended within its marketing authorization, under commercial arrangement.<br><br>Considerable clinical benefits in terms of stopping disease progression and potentially reversing the condition in the longer term.  | Recommended within its marketing authorization, under commercial arrangement.<br><br>Important clinical benefits by slowing the disease progression.<br><br>Insufficient evidence on the long-term health benefits.   |
| SMC (22,23)              | Accepted for use within NHS Scotland.<br><br>Patisiran represented a “major therapeutic advancement” and improved HRQoL and reduced disability compared with BSC.   | Accepted for use within NHS Scotland.<br><br>Inotersen considered a “therapeutic advancement” which slowed the progression of polyneuropathy.   |
| CADTH (21)               | CADTH recommends that patisiran should be reimbursed for its indication with conditions.<br><br>The CADTH reanalysis of the manufacturer model found that inotersen was extendedly dominated by patisiran.*   | CADTH recommends that inotersen should be reimbursed for its indication with conditions.<br><br>No comparative assessment was found in the CADTH assessment of inotersen, which only included an economic model comparing inotersen with BSC.                           |
| G-BA (18,19)             | A considerable additional benefit of patisiran exists.  | The additional benefit of inotersen is nonquantifiable.   |
| HAS <sup>†</sup> (16,17) | Place in the treatment strategy: A first-line treatment.<br><br>SMR: Important.<br><br>ASMR: Moderate improvement in actual benefit (ASMR III).<br><br>ISP: Patisiran may have an impact on public health.  | Place in the treatment strategy: A second-line treatment for patients who are unable to receive patisiran.<br><br>SMR: Important.<br><br>ASMR: Minor improvement in actual benefit (ASMR IV).<br><br>ISP: Inotersen is unlikely to have an impact on public health.     |
| TLV (25,26)              | Statistically significant effect on several clinical and patient-reported outcomes.   | Statistically significant effect on several clinical and patient-reported outcomes.<br><br>The treatment is associated with certain contraindications and need for monitoring.  |
| ICER (24)                | Moderate certainty of a substantial net health benefit compared to BSC.<br><br>High certainty of at least a small net health benefit compared to BSC.<br><br>The net health benefit for patisiran was incremental or better than that of BSC (B+).  | Moderate certainty of a comparable, small, or substantial net health benefit compared to BSC.<br><br>High certainty of at least a comparable net health benefit to BSC.<br><br>The net health benefit for inotersen as comparable or better to that of BSC (C+).        |
| Infarmed                 | Infarmed recommended patisiran be reimbursed for the full indication in hATTR amyloidosis patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.  | Infarmed recommended that inotersen be reimbursed for the treatment of patients with hATTR amyloidosis stage 2 polyneuropathy and patients in stage 1 who do not respond, who are intolerant, or ineligible for previous pharmacological treatment with tafamidis (33). |
| AEMPS                    | AEMPS funded both treatments for their respective indications without restriction.<br><br>Both reports noted that an unadjusted indirect comparison showed an apparent greater effect of patisiran over inotersen on neuropathy.<br><br>The report for patisiran also noted a difference in safety profiles between the two treatments, characterized by infusion reactions and ocular alterations for patisiran; and thrombocytopenia, risk of bleeding, and glomerulonephritis for inotersen. |   |

AEMPS = Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios; BSC = best supportive care; CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS = Haute Autorité de santé; HRQoL = health-related quality of life; HTA = health technology assessment; ICER = Institute for clinical and economic review; ISP = Intérêt de santé publique (public health interest); NICE = National Institute for Health and Care Excellence; SMR = Service médical rendu (medical service rendered); TLV = Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverket (The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency).

\*The CADTH appraisal of patisiran included a comparative economic analysis of patisiran, inotersen, and BSC. No other economic appraisals were reported as the results of the independent manufacturer models were not comparable due to methodological differences.

<sup>†</sup>ASMR (Improvement in medical service rendered): ASMR I = majeure (major), ASMR II = importante (important), ASMR III = modérée (moderate), ASMR IV = mineure (minor), ASMR V = inexistante (inexistent).



the HTA evaluations found both treatments improved the lives of patients, the majority acknowledged that the clinical evidence for patisiran demonstrated the potential to improve neuropathy symptoms, halt and reverse neuropathy progression, and maintain or improve patients' HRQoL (16,20,21,24). Inotersen was described in many of the HTA appraisals as having the ability to stabilize or slow the decline in neuropathy symptoms, delay neuropathy progression, and slow the decline of HRQoL in hATTR amyloidosis patients (15,17,24,35).

The distinctions between the two treatments are further supported by the place in therapy assessments by HAS, which recommended patisiran as a first-line treatment and inotersen as a second-line treatment for patients who were not able to receive patisiran (16,17). The AEMPS assessment for patisiran reported an apparent greater effect of patisiran over inotersen; however, they acknowledged that this could not be confirmed due to limitations in the indirect and unadjusted comparison (34). ICER and the G-BA use a scale or matrix rating system in their appraisals and both agencies rated patisiran higher than inotersen using their respective rating systems (18,19,24).

While no direct head-to-head trials exist to compare patisiran and inotersen, the aspects of clinical differentiation reported by the HTA appraisals considered in this case study were supported by the findings of the ITC adopted as part of the CADTH recommendation for patisiran. The results of the ITC found a statistically significant difference between treatments; however, CADTH also concluded that due to the lack of published MCID for the outcomes measured, the clinical significance of the difference was unclear (21).

The safety profiles for both patisiran and inotersen were reviewed by all agencies. Almost all assessments reported that the safety profile for patisiran was acceptable (16, 19-21,25,32-36). The ICER appraisal included a recommendation of a potential safety signal for complete heart block. However, the agency acknowledged that heart block is observed as a common symptom of cardiac involvement in hATTR amyloidosis (24).

Several appraisals reported AEs of glomerulonephritis and thrombocytopenia for inotersen in the NEURO-TTR trial, which resulted in enhanced monitoring of trial patients (15,17,18,24,26,33,35,36). TLV expressed concern with the safety profile for inotersen despite the additional monitoring (26).

While the HTA economic conclusions were difficult to compare, CADTH performed a reanalysis of the patisiran manufacturer model that included three comparators (patisiran, inotersen, and BSC). The CADTH model reported a sequential analysis that showed inotersen was less efficient than a combination of patisiran and BSC (21).

The HTA reports included in this case study concluded that both patisiran and inotersen have the ability to improve patients' lives. The clinical and pharmacoeconomic differences reported in the assessments may provide a useful overview for those seeking a more comprehensive understanding of the two treatments and may be of assistance to relevant stakeholders when considering treatment options for hATTR amyloidosis.

## Acknowledgments

The author wishes to thank Véronique Lauzon, MSc and Nicole Tunstall, MSc of International Market Access Consulting GmbH, for providing medical writing support.

## Disclosure

Conflict of interest: Dr. Iannazzo reports personal fees from Alnylam Pharmaceuticals.

Financial support: This study was supported by Alnylam Pharmaceuticals.

## References

- Adams D, Suhr OB, Hund E, et al; European Network for TTR-FAP (ATTReNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(suppl 1):S14-S26. [CrossRef PubMed](#)
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):31. [CrossRef PubMed](#)
- Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*. 2017;23(7) (suppl):S107-S112. [PubMed](#)
- Hawkins PNAY, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625-638. [CrossRef PubMed](#)
- Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl*. 2015;21(3):282-292. [CrossRef PubMed](#)
- Barroso FAJD, Judge DP, Ebede B, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017;24(3):194-204. [CrossRef PubMed](#)
- Berk JL. TTR Gene silencers for hereditary ATTR amyloidosis: more than ICER recognized. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(1):15-16. [CrossRef PubMed](#)
- European Medicines Agency. (2018). Onpattro (patisiran). [Online](#) Accessed July 5, 2019.
- European Medicines Agency. (2018). Tegsedi (inotersen). [Online](#) Accessed July 5, 2019.
- Ledford H. Gene-silencing technology gets first drug approval after 20-year wait. *Nature*. 2018;560(7718):291-292. [CrossRef PubMed](#)
- U.S. Food & Drug Administration. (2018). Drug Approval Package: Tegsedi (inotersen). U.S. Food & Drug Administration. (2018). Drug Approval Package: Tegsedi (inotersen). [Online](#) Accessed July 9, 2019.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance and advice list. [Online](#) Accessed September 6, 2019.
- European Commission. (2017). Mapping of HTA national organisations, programmes and processes in EU and Norway 1-51. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
- INAHTA. (2019). The International Network of Agencies for Health Technology Assessment. [Online](#) Accessed July 8, 2019.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Final evaluation document: Inotersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis 1-24. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
- Commission de la transparence. (2019). Avis 20 mars 2019, patisiran 1-21. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
- Commission de la transparence. (2019). Avis 17 avril 2019, inotersen 1-23. [Online](#) Accessed July 9, 2019.





18. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2019). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII—Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V—Inotersen 1-14. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2019). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII—Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V—Patisiran 1-15. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
20. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Final evaluation document: Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis 1-32. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2019). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Patisiran (ONPATTRO—Alnylam Netherlands BV). [Online](#) Accessed August 5, 2019.
22. Scottish Medicines Consortium. (2019). SMC Advice on new medicines: patisiran 2mg/mL concentrate for solution for infusion (Onpattro®). [Online](#) Accessed July 8, 2019.
23. Scottish Medicines Consortium. (2019). SMC advice on new medicines: inotersen 284mg solution for injection in pre-filled syringe (Tegsedi®). [Online](#) Accessed August 20, 2019.
24. Institute for Clinical and economic Review. Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value (2018) i-153. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
25. Tandvards-OCH Lakemedelsformansverket. (2018). Underlag för beslut i landstingen: Onpattro (patisiran) i-43. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
26. Tandvards-OCH Lakemedelsformansverket. (2019). Underlag för beslut i landstingen: Tegsedi (inotersen) i-31. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
27. The New Therapies Council. Managed introduction—this is how it works. [Online](#) Accessed July 26, 2019.
28. Wenzl M, Paris V. (June 2018). Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany. In OECD (Ed.), 1:22. [Online](#) Accessed July 9, 2019.
29. Haute Autorité de Santé. (2019). Avis d'Efficienc. Onpattro (patisiran) Amylose héréditaire à transthyréine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. [Online](#) Accessed July 8, 2019.
30. Haute Autorité de Santé. (2019). Avis d'Efficienc. Tegsedi (inotersen) Amylose à transthyréine héréditaire chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. [Online](#) Accessed July 8, 2019.
31. Tandvards-OCH Lakemedelsformansverket. (2019). Underlag för beslut i regionerna En samlad bedömning av Onpattro och Tegsedi. [Online](#) Accessed July 8, 2019.
32. Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde L.P. Relatório público de avaliação: ONPATTRO (patisiran) 1–65. [Online](#) Accessed November 20, 2020.
33. Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde L.P. Relatório. [Online](#) Accessed November 20, 2020.
34. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2020). Informe de Posicionamiento Terapéutico de patisirán (Onpattro®) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina 1–7. [Online](#) Accessed November 20, 2020.
35. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2020). Informe de Posicionamiento Terapéutico de inotersén (Tegsedi®) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina 1–9. [Online](#) Accessed November 20, 2020.
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2019). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: inotersen (TEGSEDI, Akcea Theapeutics, Inc.). [Online](#) Accessed November 14, 2020.
37. International Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol.* 1995;38(3):478-482. [CrossRef](#) [PubMed](#)

# Il futuro dei Fondi per Farmaci Innovativi: risultati di uno studio basato su Delphi panel

Claudio Jommi, Patrizio Armeni, Arianna Bertolani, Francesco Costa, Monica Otto

Cergas, Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale, SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milano - Italy

## The future of Funds for Innovative Medicines: results from a Delphi Study

**Introduction:** Dedicated Funds for Innovative Medicines were introduced in 2017 for cancer and non-cancer drugs in Italy. After three years, their impact on patient access to the relevant treatments and critical issues about their management has been poorly investigated.

**Aims and scope.** This paper aims at bridging the literature gap and providing possible reforms scenarios.

**Methods:** Our analysis relied on a qualitative approach. The personal opinions of twelve Italian experts coming from the Ministry of Economy and Finance, the Scientific Committee of the Italian Medicines Agency, the Regions and Patient Associations, the Oncologists' Scientific Societies and Hospital Pharmacists were elicited through a Delphi approach. A consensus on final recommendations was reached in two rounds.

**Results:** Experts were in favour of maintaining dedicated Funds for Innovative Medicines and had a distinct preference for a single Fund. Most of them suggested to extend access to Funds to more than three years, if, for the relevant indication, there are no alternatives to the innovative drug and provided that this does not represent a barrier to new entries. Responders advocated for Funds being covered by on top resources and the production of more evidence on their impact. They finally claimed a speedier flow of information to the regions on expenditure for innovative treatments and an enhancement of controls on prescribing behaviour, to avoid prescriptions be dependent on Funds capacity.

**Conclusions:** The consensus document provides for eight recommendations that could be taken into account for possible reforms and future research on this topic.

**Keywords:** Dedicated Funds, Delphi Study, Innovative medicines, Pharmaceutical policy

## Premessa e obiettivo dell'analisi

### Istituzione e regolazione dei Fondi per Farmaci Innovativi

La Legge 232/2016 ha istituito due Fondi, con una dotazione di 500 milioni ciascuno, dedicati ai farmaci innovativi oncologici e non oncologici. Successivamente, la Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa) 519/2017 (poi modificata dalla Determina Aifa 1535/2017) ha stabilito i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, la procedura

di valutazione e la durata di validità dell'innovatività piena (massimo tre anni) e condizionata o potenziale (18 mesi). A oggi (1) sono 77 i farmaci/indicazioni valutati, di cui il 34%, il 27% e il 39% sono stati, rispettivamente, considerati innovativi, innovativi potenziali e non innovativi.

I Fondi per Farmaci Innovativi (FFI) sono destinati alla copertura della spesa per le sole regioni a statuto ordinario, ad eccezione della Sicilia, che attinge ai due FFI per il 50% della quota di riparto. La Legge 232/2016 ha stabilito che, in caso di sfondamento dei due FFI, la differenza viene ribaltata sulla spesa per farmaci acquistati direttamente dalle aziende sanitarie pubbliche, gravata da un tetto specifico (come la spesa per farmaci acquistati e dispensati a carico del Servizio Sanitario Nazionale, SSN, dalle farmacie aperte al pubblico).

Il DM 16/2/2018 ha definito le modalità operative per l'allocazione dei FFI (Fig. 1). Formalmente, i FFI dovrebbero essere allocati alle regioni a rimborso della spesa sostenuta per residenti, fino a una capienza complessiva dei FFI stessi. In sostanza, a inizio anno, viene erogato alle regioni un acconto proporzionale alla quota di accesso al fabbisogno sanitario standard regionale. L'anno successivo, sulla base dei dati di acquisto (riferiti all'anno precedente) per farmaci innovativi da parte delle regioni e del saldo dell'eventuale mobilità interregionale (dati comunicati dall'Aifa al Ministero della Salute entro il 31 gennaio), vale a dire del saldo

**Received:** December 12, 2020

**Accepted:** February 8, 2021

**Published online:** March 15, 2021

This article includes supplementary material

### Corresponding author:

Claudio Jommi

Cergas, Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale

SDA Bocconi School of Management

Università Bocconi

Via Sarfatti 25

20136 Milano - Italy

claudio.jommi@unibocconi.it

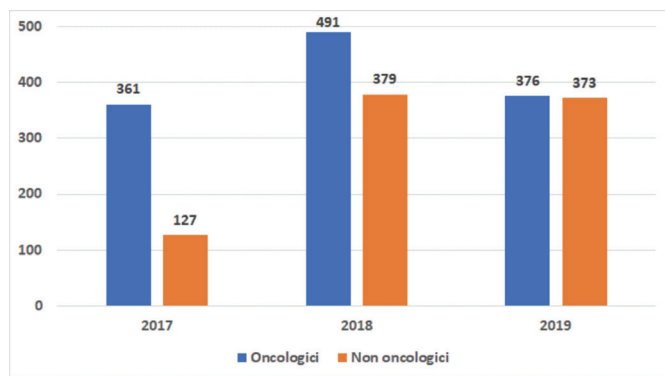




**Fig. 1** - Il flusso dei Fondi per Farmaci Innovativi.  
Nota: c. 406 = comma 406.

tra spesa sostenuta dalla regione per pazienti non residenti (flusso attivo) e spesa sostenuta per pazienti residenti trattati in altre regioni (flusso passivo), viene erogato l'eventuale conguaglio contestualmente all'allocatione dei FFI per l'anno corrente. Eventuali scostamenti interregionali (tra regioni che accedono ai FFI) vengono regolati attraverso il sistema di ridistribuzione delle eccedenze tra regioni debentrici (regioni che hanno speso di meno rispetto all'assegnato) e regioni creditorie (regioni che hanno speso di più rispetto all'assegnato), sempre nei limiti delle risorse totali stanziare per ciascun FFI. Viene, infine, previsto che le strutture private accreditate, al fine di beneficiare del finanziamento dai FFI, debbano acquistare il farmaco tramite una struttura pubblica della stessa regione, che lo acquista per conto dell'ente privato.

I dati sulla spesa per farmaci innovativi vengono pubblicati sui documenti di Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale e progressivamente aggiornati sulla base dei dati di spesa a prezzi effettivi di cessione (dati tracciabilità) e dell'entità dei *payback* collegati ad accordi di rimborso condizionato di tipo finanziario o *outcome-based*. Nel triennio 2017-2019, con riferimento alle sole regioni che accedono ai due FFI, non si sono verificati sfondamenti. I dati a consuntivo 2019 mostrano una spesa di 376 e 373 milioni di euro rispettivamente per i farmaci con indicazioni oncologiche e non oncologiche (Fig. 2).



**Fig. 2** - Spesa per farmaci innovativi effettiva al netto dei *payback* e riferita alle regioni che accedono ai Fondi (milioni di euro).  
Fonte: Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale (dati a consuntivo) (2).

La Legge 232/2016 ha previsto anche che il Ministero della Salute, di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF), avvii un monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico-assistenziale dei pazienti, sulla base dei dati di *real world* e delle informazioni ricavate dai Registri Farmaci. L'obiettivo dichiarato è quello di "migliorare l'allocatione delle risorse programmate per il SSN, ricomprendendo la valutazione della congruità dei Fondi per Farmaci Innovativi e per Farmaci Innovativi Oncologici". A novembre 2020 non sono state rese pubbliche le azioni conseguenti a tale obiettivo e le evidenze derivanti da tale azione di monitoraggio.

**Razionale dei Fondi per Farmaci Innovativi ed evidenze di impatto**

La costituzione di FFI ha rappresentato un importante segnale di attenzione nei confronti dei farmaci per i quali il SSN attribuisce priorità nell'accesso per la natura del *target* (patologia rilevante per la quale non esistono valide alternative terapeutiche) e l'importante valore terapeutico aggiunto. La necessità di creare FFI non nasce solo dall'esigenza di finanziare in modo specifico/vincolato i farmaci innovativi, ma anche dall'attuale incapienza del tetto di spesa con cui, in assenza dei FFI, tali farmaci dovrebbero essere finanziati, vale a dire il tetto per farmaci acquistati da aziende sanitarie pubbliche. La successiva definizione di criteri, inclusa la qualità delle evidenze e delle procedure di valutazione dell'innovatività, mostra la chiara intenzione di rendere il sistema di valutazione dell'innovatività il più possibile trasparente e riproducibile.

Sono, a oggi, molto limitate le evidenze (i) sull'efficacia delle misure adottate per i farmaci innovativi (oltre ai FFI, l'accesso immediato nei diversi contesti regionali e locali) e non è chiaro in che misura esse abbiano generato effettivamente un accesso più rapido alle terapie innovative per i pazienti e (ii) relative alle criticità associate alla gestione dei flussi finanziari collegati a tali FFI a livello regionale e di aziende sanitarie.

A conoscenza degli autori e al momento della redazione di questo manoscritto, è stata pubblicata solo un'indagine condotta da Cittadinanzattiva (3), avente come target i medici prescrittori e i farmacisti del SSN. Da tale indagine emerge



che circa il 50% dei rispondenti ritiene l'inserimento dei farmaci innovativi nel Prontuario Terapeutico Regionale o Aziendale vincolante ai fini della loro prescrizione ed erogazione, quando, in base alla normativa, i farmaci innovativi (anche se potenziali) dovrebbero essere immediatamente accessibili, indipendentemente dal loro inserimento nei Prontuari Regionali e Locali. Nella stessa indagine vengono rilevate delle criticità sul funzionamento delle Commissioni Terapeutiche Regionali e Aziendali (tempistiche di valutazione da parte delle Commissioni e frequenza/periodicità delle riunioni nelle quali si esprimono sulle richieste di inserimento dei farmaci nei Prontuari stessi) e nella fase post-inserimento nei Prontuari Regionali (se esistenti), generate dalle procedure di acquisto.

Sono, poi, rintracciabili osservazioni aneddotiche che sembrano sostenere gli effetti positivi della scelta adottata. Con riferimento ai tempi di negoziazione dei farmaci, un contributo ha evidenziato come i tempi di valutazione e negoziazione del prezzo e rimborso dei farmaci (dall'inizio della valutazione da parte della Commissione Tecnico-Scientifica, CTS, alla pubblicazione in GU della Determina di Prezzo e Rimborso) siano stati, nel 2015-2017 (vale a dire prima della definizione dei due FFI e dei nuovi criteri per la definizione dell'innovatività), inferiori per gli innovativi rispetto ai non innovativi (4). Nella prospettiva dei pazienti, Cittadinanzattiva valuta positivamente l'istituzione dei FFI e auspica un pieno utilizzo dei FFI istituiti per garantire la disponibilità dei farmaci innovativi (3). Nella prospettiva dei clinici, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), in occasione del Congresso Annuale 2019, ha esplicitamente richiesto la conferma dei FFI per il triennio 2020-2022, auspicando un incremento delle risorse allocate (5). In occasione del Convegno della Società Europea di Oncologia Medica ESMO, il Presidente AIOM, Dottor Giordano Beretta, ha dichiarato che "Il Fondo è la valvola di sicurezza, vale a dire che offre la possibilità di garantire le cure più innovative a un maggior numero di pazienti" (6).

### Obiettivo della ricerca

Obiettivo del presente studio è colmare i *gap* di letteratura, valutando l'impatto dell'esistenza dei FFI nella prospettiva dei diversi portatori di interesse, con riferimento, nello specifico:

1. all'effetto sull'accesso dei farmaci innovativi;
2. ai vantaggi e alle criticità generate dalla loro gestione;
3. alle possibili azioni per migliorarne il funzionamento in futuro.

### Metodi

L'analisi si è basata sulla raccolta strutturata dell'opinione di esperti. Per esperti si intendono i soggetti che hanno partecipato alla definizione dei FFI, ai requisiti per l'accesso dei farmaci a tali FFI, alla loro allocazione, alla loro gestione e all'utilizzo dei farmaci innovativi (Ministero della Salute, MEF, Aifa, Regioni, Farmacisti del SSN, Clinici Oncologi e Pazienti).

Il ricorso alla valutazione percettiva di un panel ha due motivazioni. Con riferimento al primo obiettivo (colmare i

*gap* informativi di letteratura analizzando l'effetto sull'accesso dei farmaci innovativi), una valutazione di tipo qualitativo integra eventuali approcci di tipo quantitativo per i quali le informazioni sono incomplete. Sono, infatti, disponibili i dati di *proxy* di tale accesso (primo acquisto), ma non quelli effettivi di penetrazione del mercato derivanti dai dati dei Registri Farmaci. L'assenza di tali informazioni è dovuta, soprattutto, al fatto che i) l'innovatività è definita per indicazione e non per principio attivo e ii) i dati dei Registri Farmaci relativi alla popolazione *target* (per comprendere il grado di copertura di tale popolazione nel tempo) non sono disponibili. Rispetto agli altri due obiettivi (vantaggi e criticità generati dalla gestione dei FFI e possibili azioni per migliorarne il funzionamento in futuro), l'opinione di esperti rappresenta l'evidenza più robusta, data l'eterogeneità dell'oggetto specifico della ricerca, la difficoltà di individuare indicatori omogenei e le importanti problematiche di raccolta dati nelle aziende sanitarie.

La raccolta dell'opinione di esperti è avvenuta per tramite del Metodo Delphi. Il Metodo Delphi (7-9) prevede un'interazione tra ricercatori e intervistati a partire da un documento predisposto dai ricercatori. I *panelist* operano in cieco tra di loro e il consenso su una rappresentazione finale delle valutazioni avviene attraverso *step* successivi (in genere, massimo tre). In questo caso, il Metodo Delphi è stato scelto per tre motivi: i) rispetto a interviste semistrutturate, tale tecnica fornisce un percorso strutturato per far convergere i partecipanti verso un documento condiviso; ii) tale tecnica ha il vantaggio di consentire un contributo paritario da parte degli esperti, essendo il parere espresso in cieco, con successivo confronto/mediazione da parte del ricercatore negli *step* successivi al primo; iii) altri metodi (per esempio, il Focus Group) sono più complessi da gestire in presenza di un elevato contenuto tecnico delle domande rivolte dal ricercatore, considerando anche la necessità di organizzare Focus Group in remoto (data l'attuale situazione di emergenza sanitaria).

Le fasi dello Studio Delphi sono state le seguenti:

- costruzione e validazione del questionario dello Studio Delphi da parte di un potenziale *responder* (febbraio-aprile 2020) (cfr. Allegato, materiale supplementare);
- reclutamento degli esperti (maggio 2020);
- primo *round*, vale a dire risposta alle domande del questionario (luglio 2020);
- secondo *round*, vale a dire sintesi delle risposte da parte dei ricercatori e condivisione del report di sintesi (settembre 2020);
- condivisione del documento finale (ottobre 2020).

L'individuazione degli esperti è avvenuta sulla base dell'interesse da parte dei candidati a partecipare al progetto di ricerca (*sample of convenience*) (10).

Hanno partecipato 12 esperti sui 14 contattati: un referente del MEF, due referenti delle Commissioni Aifa (i due Presidenti di CTS e Comitato Prezzi-Rimborso, CPR), due referenti dei Servizi Farmaceutici Regionali, tre referenti clinici oncologi di Società Scientifiche, due referenti di Associazioni Pazienti/Associazioni di Tutela dei Diritti dei Cittadini e due farmacisti di aziende sanitarie. Non ha partecipato il Ministero della Salute, per motivi di indisponibilità di tempo. Tutti





i *responder*, elencati nei Ringraziamenti, hanno partecipato a titolo personale.

Il testo delle undici domande rivolte agli esperti è riportato nell'Allegato (cfr. Allegato, materiale supplementare). Una delle undici domande è risultata ostica per i *responder* (Domanda 11) e, per tale ragione, non ne vengono riportati i risultati, in quanto pochi hanno risposto.

Le domande prevedono risposte multiple (con una o più opzioni di risposta) o sono poste in termini di classificazione (*ranking*) di rilevanza. Il grado di concordanza sul *ranking* è stato valutato sulla base dell'Indice W di Kendall, indice compreso tra lo 0% (concordanza nulla) e il 100% (concordanza assoluta) (11). L'indice W di Kendall è calcolato come:

$$\sum_{i=1}^n (s_i - \bar{s})^2 / \frac{1}{12} k^2 \cdot (n^3 - n)$$

dove  $s_i$  è la posizione attribuita all'elemento dal *responder*  $i$ ,  $s$  soprassegnato rappresenta il *ranking* medio attribuito all'elemento  $s$ ,  $k$  è il numero degli elementi oggetto di *ranking* e  $n$  è il numero di *responder*.

A partire dalle risposte degli esperti sono state condivise e validate otto raccomandazioni. Su due domande il livello di accordo è risultato troppo basso per poter generare delle raccomandazioni condivise.

## Risultati

Quasi tutti gli esperti ritengono positiva l'introduzione dei FFI (Domanda 1). Le principali motivazioni di tale orientamento sono la possibilità di avere un Fondo certo a cui attingere per il finanziamento di farmaci valutati sulla base di criteri specifici e selettivi e la necessità di mantenere un segnale di attenzione da parte della politica nei confronti di tali farmaci.

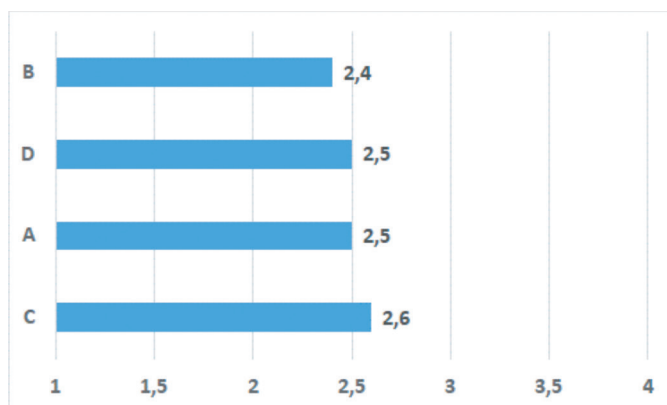
Gli esperti non hanno espresso una visione concorde sulla rilevanza dei vantaggi dell'innovatività e, in particolare, dei FFI (Domanda 2). Tali vantaggi sono stati ricondotti all'accelerazione dei tempi necessari ai pazienti per accedere alle terapie giudicate innovative, all'agevolazione della prescrivibilità

di terapie innovative da parte dei medici, all'incremento delle risorse dedicate a patologie di particolare severità e alla potenziale riduzione della disomogeneità di accesso a livello regionale. Ne derivano un *ranking* medio molto simile e un indice di concordanza estremamente basso, segni di un notevole disaccordo tra esperti o di incertezza nell'attribuire un *ranking* agli elementi individuati (Fig. 3). Alcuni esperti hanno introdotto ulteriori elementi di valore, come la possibilità di ottimizzare la gestione delle risorse avendo Fondi dedicati ai farmaci innovativi o fattori collegati all'innovatività più che ai FFI: per esempio, il fatto che il farmaco a indicazione innovativa sia immediatamente disponibile per il paziente a valle della pubblicazione della Determina di Prezzo e Rimborso di Aifa.

Due domande hanno avuto per oggetto le prospettive di riforma dei FFI.

Nella prima (Domanda 3), si è chiesto quali fossero i cambiamenti desiderati. Otto esperti hanno proposto una riforma rappresentata (i) dall'adozione di un Fondo unico, vista la difficoltà di prevedere i fabbisogni per i due FFI separatamente e l'attuale impossibilità di effettuare compensazioni tra eventuale sfondamento di un Fondo e capienza residua dell'altro (cfr. *infra*), e/o (ii) dalla programmazione dei FFI anche sulla base dei nuovi ingressi e delle uscite previste dallo status di innovatività (Fig. 4). Un *responder* ha indicato l'opportunità di riallocare i FFI sul relativo tetto di spesa (acquisti di farmaci da parte di aziende sanitarie pubbliche). Tre esperti non ritengono auspicabile o praticabile una variazione dell'assetto attuale dei FFI. Tra questi uno ha sottolineato come l'idea di un Fondo modulabile in base alla disponibilità di farmaci innovativi sia interessante, ma di difficile realizzazione e che sarebbe molto più importante prevedere che eventuali quote inutilizzate dei FFI rimanessero vincolate al finanziamento dell'assistenza farmaceutica pubblica. Un secondo esperto ha indicato l'opportunità di parametrare i FFI ai vincoli di bilancio e alle politiche sull'innovazione, vale a dire alla maggiore/minore volontà politica di mantenere (o modificare) i FFI.

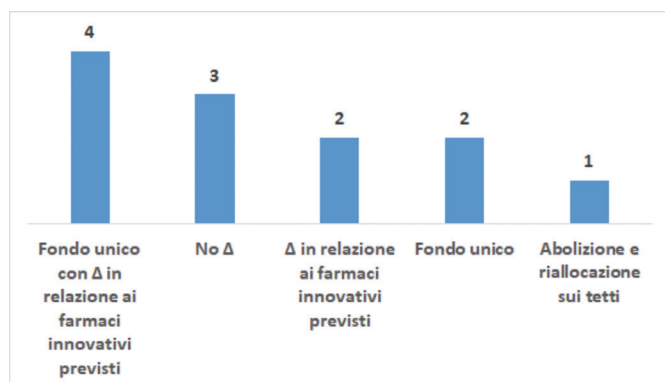
La seconda domanda ha riguardato più nello specifico la presenza di due FFI separati (Domanda 8). Cinque *responder*



- B. Riduzione dei tempi necessari perché i pazienti abbiano accesso alle terapie giudicate innovative
- D. Agevolazione della prescrivibilità delle terapie innovative da parte dei medici
- A. Incremento delle risorse dedicate a patologie di particolare severità
- C. Riduzione della disomogeneità d'accesso a livello regionale

**Fig. 3** - *Ranking* medio attribuito agli elementi di valore dei Fondi per Farmaci Innovativi.

Nota: il *ranking* varia da 1 (più importante) a 4 (meno importante). L'indice di concordanza di Kendall è pari allo 0,4%. Un esperto non ha risposto, in quanto non ha ritenuto utile il mantenimento dei FFI. Un esperto ha indicato come non rilevanti i fattori suggeriti sopra e ha, invece, sottolineato come il valore nasca dalla natura dei FFI stessi (risorse dedicate e vincolate ai farmaci innovativi) e dal fatto che gli stessi farmaci non siano soggetti a *payback* da parte delle imprese, fino a capienza di ciascuno dei due FFI.



**Fig. 4** - Posizionamento degli esperti sul futuro dei Fondi per Farmaci Innovativi.

Nota: oltre al mantenimento della situazione attuale (No  $\Delta$ ), le ipotesi di riforma qui individuate e diversamente combinate tra di loro sono la creazione di un Fondo unico, la variazione del Fondo unico o dei Fondi attuali in relazione alle dinamiche di entrata nei Fondi e di uscita (farmaci innovativi previsti) o l'abolizione dei Fondi e la riallocazione delle relative risorse sui tetti di spesa per i farmaci.

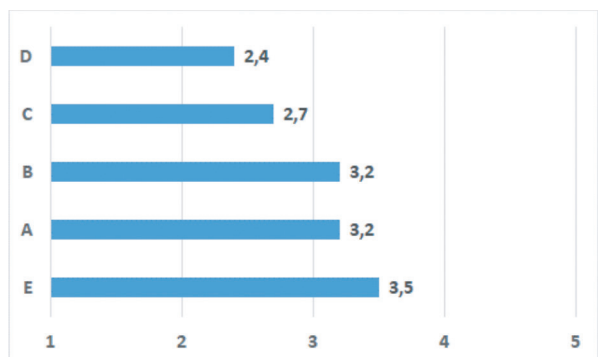
si sono detti favorevoli a una compensazione tra eventuale sfondamento di un Fondo e capienza residua sull'altro (peraltro, mai avvenuta finora) e due a una compensazione, ma solo se non fosse possibile arrivare a un Fondo unico. Due, invece, hanno ribadito la necessità di procedere comunque verso un Fondo unico. Tra gli esperti non favorevoli a una riforma, uno ha espresso dubbi sulla praticabilità della compensazione in relazione agli equilibri di finanza pubblica e ha ricordato la norma (L. 232/2016) che prevede che la quota di risorse non impiegata per farmaci innovativi venga attribuita alle regioni.

La riflessione sull'impatto dei FFI sull'accesso ai farmaci innovativi (Domanda 4) si è basata più su una valutazione di tipo percettivo, visto che quasi tutti gli esperti hanno affermato di non essere a conoscenza di evidenze a tale proposito. Il 50% e il 33% degli esperti, rispettivamente, ritiene che i FFI abbiano/non abbiano accelerato l'accesso ai farmaci innovativi, mentre il restante 17% non è in grado di affermarlo, non essendo a conoscenza di evidenze in tal senso. Solo un esperto ha fatto riferimento a dati internazionali (W.A.I.T. Indicator di IQVIA-EFPIA) (12), che, però, non riguardano nello specifico i tempi di accesso per i farmaci giudicati

innovativi in Italia in termini comparativi rispetto ad altri paesi. Quasi tutti i *responder* hanno, quindi, sottolineato l'opportunità di verificare quanto sia effettivamente rapido l'accesso ai farmaci innovativi e, in particolare, la presenza di eventuali differenze importanti tra regioni. Un esperto ha anche sottolineato la necessità di tracciare l'allocatione delle risorse dalle regioni alle aziende sanitarie pubbliche, per verificare la presenza di eventuali ritardi. Un *responder*, infine, ha richiamato il fatto che i FFI non coprano l'innovatività potenziale, mentre, per i farmaci a innovazione potenziale, viene previsto l'accesso immediato ai mercati regionali. Secondo tale esperto, si dovrebbero applicare ai farmaci a innovazione potenziale le stesse regole degli altri farmaci non innovativi o, al contrario, comprendere anch'essi nel FFI.

Secondo sette esperti, il monitoraggio dell'accesso ai farmaci innovativi dovrebbe avvenire sulla base dei dati dei Registri Farmaci, in cui i consumi sono distinti per indicazione (dato necessario, considerato che, per alcuni farmaci, l'innovatività non è riconosciuta per tutte le indicazioni). Data, però, la difficile accessibilità ai dati dei Registri Farmaci (attualmente disponibili nella loro completezza solo per Aifa), sarebbe utile, secondo quattro *responder*, ricorrere a dati regionali di consumo, che, però, risultano più aggregati, non comprendendo informazioni specifiche per indicazione. Un esperto ha richiamato l'opportunità che Aifa definisca tempi prestabiliti per l'accesso al farmaco in Determina di Prezzo e Rimborso, il che consentirebbe alle regioni di chiedere ai provveditorati (regionali e aziendali) di creare percorsi dedicati per le procedure di acquisto con verifica trimestrale dei percorsi.

Gli esperti sono stati, poi, interrogati sui problemi riscontrati nella gestione dei FFI. Le problematiche considerate più importanti sono il ritardo nella disponibilità dei dati Aifa relativi ai consumi e alla spesa per farmaci innovativi riferiti alla popolazione residente, nonché la differente attività di monitoraggio a livello regionale sull'uso di farmaci innovativi, aspetto che aumenta il rischio di scelte prescrittive basate sulla capienza dei FFI. Minore importanza è stata, invece, attribuita alle differenze interregionali sulla gestione della mobilità dei pazienti e ai ritardi nella disponibilità dei farmaci innovativi in alcune regioni, e questo può essere interpretato nel senso che tali fenomeni non sono stati riscontrati in modo sistematico (Fig. 5). Anche su questo aspetto, però, l'incertezza è molto elevata, con *ranking* medi non particolarmente diversi e un indice di concordanza ancora molto basso (7,8%).



- D. Disponibilità non tempestiva di dati collegati ai flussi informativi Aifa (spesa per farmaci innovativi riferita alla popolazione residente al netto dei *payback*)  
 C. Diverso livello di consumo tra regioni collegato a una differente attività di monitoraggio sull'uso dei farmaci innovativi, in presenza di alternative terapeutiche  
 B. Diverso livello di accesso tra residenti e non residenti in alcune regioni  
 A. Ritardi nella disponibilità dei farmaci in alcune regioni  
 E. Importo fisso dei Fondi per Farmaci Innovativi

**Fig. 5** - Ranking medio attribuito alla rilevanza di problemi collegati ad accesso e gestione dei farmaci innovativi.

Nota: il ranking varia da 1 (più importante) a 5 (meno importante). L'indice di concordanza di Kendall è pari al 7,8%.

La permanenza massima di un farmaco nei FFI è pari a tre anni. Otto *responder* si sono detti favorevoli a un'eventuale estensione per i farmaci per i quali non siano disponibili sul mercato alternative terapeutiche (Domanda 6). Due *responder* si sono dichiarati contrari e due non hanno preso posizione. È stato, comunque, sottolineato come:

- questa possibilità debba essere prevista solo in caso di assenza di alternative terapeutiche;
- sia importante definire in modo il più possibile specifico le condizioni per (e la durata di) un'estensione dell'innovatività;
- sia necessario affrontare il tema dell'innovatività di classe: un'estensione dell'innovatività del *first in class* potrebbe comportare la permanenza nel Fondo di un numero consistente di molecole;
- dal momento che la permanenza nel Fondo avviene potenzialmente a discapito dell'ingresso di altri farmaci, la fattibilità dipende dalle modalità gestionali della dotazione finanziaria del Fondo stesso (cifra fissa o modulabile) e dalle risorse disponibili.

Le risorse per il finanziamento dei FFI non oncologici derivano in parte da quelle per la realizzazione di obiettivi di piano sanitario. Si tratta di un aspetto non particolarmente critico secondo i *responder*, ma sette hanno comunque concordato che i FFI non debbano erodere le risorse storicamente assegnate per obiettivi di piano (Domanda 7) e due esperti non si sono pronunciati. Uno di questi ha sottolineato come le fonti di copertura dei FFI (risorse *on top* o destinate a obiettivi di piano) risiedono comunque nel finanziamento del SSN.

Con la Domanda 9 si è chiesto ai *responder* di esprimere un'opinione sull'attuale processo di allocazione dei FFI. Il 50% degli esperti si è espresso a favore di un cambiamento di tali modalità di riparto, ma con proposte molto differenti. Un *responder* ha proposto un finanziamento diretto alle strutture erogatrici, che richiederebbe, tuttavia, una stima dell'effettivo impegno finanziario per struttura. Un altro esperto ha proposto dei meccanismi correttivi più significativi rispetto alla distribuzione attesa dei casi, per ridurre la mobilità dei pazienti. Altri hanno sottolineato come il criterio di riparto più rilevante, più che la domanda potenziale, sia la capacità di offerta e che, quindi, i sistemi di ponderazione della quota capitaria dovrebbero ispirarsi maggiormente alla struttura dell'offerta. Un esperto ha evidenziato come, comunque, il sistema debba essere modificato, in quanto i tempi di erogazione del saldo alle regioni sono troppo lunghi e, spesso, il computo non è corretto. Tra gli esperti che si sono detti contrari a una riforma del processo di riparto delle risorse per farmaci innovativi, alcuni hanno sottolineato che, per quanto ci possano essere spazi di miglioramento, tale sistema è sufficientemente equilibrato e semplice da gestire. Un esperto ha sottolineato come tale sistema di riparto sia il frutto di un'Intesa Stato-Regioni su proposta del Ministero della Salute e del MEF e che se, a tre anni di distanza, non si è sentita l'esigenza di modificarlo, si può desumere che il sistema abbia funzionato.

Infine, cinque esperti (provenienti da regioni dove il privato accreditato ha un peso rilevante) hanno riferito di

aver avuto problemi nella gestione della normativa che prevede la fatturazione dei farmaci innovativi solo da parte di enti pubblici. Due esperti, invece, non ritengono ci siano stati problemi e cinque non hanno dato risposta. Le principali problematiche riportate sono, in un primo momento, il parziale mancato utilizzo dei FFI e il ricorso, di conseguenza, ai fondi ordinari per la gestione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e, in un secondo momento, ritardi nella disponibilità dei farmaci. Sono stati evidenziati anche i costi sostenuti dalle strutture pubbliche, che acquistano per conto dei privati accreditati ed erogano il farmaco a tali strutture, e le responsabilità economico-finanziarie delle prime per un bene che viene gestito da altri soggetti.

Le soluzioni operative proposte dai *responder* sono essenzialmente due:

- mantenere l'acquisto da parte dell'ente pubblico per conto del privato, posto che tale procedura sia gestita in modo ottimale. Un *responder* ha rilevato come, nella sua regione, il farmaco venga assegnato per competenza al privato accreditato, a partire da una previsione di impiego su base annuale, e fornito al momento dell'impiego. Questo può creare rigidità del sistema e ritardi nell'accesso;
- consentire alle regioni di individuare le strutture private accreditate autorizzate all'acquisto di farmaci innovativi, compatibilmente con la normativa di riferimento.

## Raccomandazioni finali

Sulla base delle indicazioni degli esperti sono state redatte e validate dagli stessi otto raccomandazioni riferite a otto delle dieci domande, per le quali è stato raggiunto un maggiore accordo tra i *panelist*. Le risposte che non hanno determinato una raccomandazione specifica sono quelle relative alla Domanda 2 (valore/vantaggi percepiti dei FFI) e alla Domanda 9 (riparto ed erogazione del FFI Oncologici).

Qui di seguito vengono specificate le otto raccomandazioni che possono essere un utile spunto per una riforma dei FFI e per possibili priorità di ricerca future sul tema.

### Raccomandazione 1 (Domanda 1)

Per quanto i FFI rappresentino *silos* nel *silos*, è opportuno mantenere risorse dedicate a tali farmaci, vale a dire FFI non contendibili per farmaci che siano stati valutati sulla base di criteri specifici e selettivi rispetto al loro posizionamento/utilità per il SSN. Il mantenimento dei FFI rappresenta anche un segnale di attenzione da parte della politica rispetto all'accesso di tali farmaci.

### Raccomandazione 2 (Domanda 3)

È auspicabile che il sistema dei FFI venga semplificato, prevedendo, per esempio, un Fondo unico, e che ci sia una maggiore flessibilità nella loro programmazione, tenendo conto dei nuovi prodotti prossimi a diventare innovativi e di quelli prossimi a uscire dallo status di innovatività, ma in considerazione, in ogni caso, dei vincoli di finanza pubblica.

### Raccomandazione 3 (Domanda 8)

Qualora non fosse possibile unificare i due FFI, sarebbe opportuno pensare a una forma di compensazione tra sfondamento di un Fondo ed eventuale differenza tra Fondo e spesa sull'altro Fondo.

### Raccomandazione 4 (Domanda 4)

È importante verificare, tramite i Registri Farmaci o, se questo non è possibile, attraverso i dati regionali di consumo, i tempi e, soprattutto, l'omogeneità di accesso ai farmaci innovativi tra regioni.

### Raccomandazione 5 (Domanda 5)

È auspicabile che venga migliorata la tempestività dei flussi informativi alle regioni sulla spesa per farmaci innovativi al netto dei *payback*. È, inoltre, rilevante effettuare un controllo sistematico dei consumi di farmaci innovativi per comprendere se esistono potenziali fenomeni di scelta tra farmaci innovativi e altri eventuali farmaci non innovativi aventi la stessa indicazione per meri obiettivi di natura finanziaria.

### Raccomandazione 6 (Domanda 6)

È auspicabile che venga valutata l'opportunità di un'estensione dell'innovatività per i farmaci per i quali non siano disponibili alternative terapeutiche al momento della perdita dello status di innovatività, purché (i) le condizioni che determinano il rinnovo dell'innovatività (e la relativa durata) siano ben specificate, (ii) vengano valutate le conseguenze, qualora esistano più farmaci che si siano avvantaggiati dell'innovatività di classe, e (iii) sia valutata la sostenibilità rispetto all'ingresso di nuovi farmaci nei FFI.

### Raccomandazione 7 (Domanda 7)

È preferibile, compatibilmente con i vincoli di finanza pubblica, che le risorse destinate ai farmaci innovativi non incidano su quelle storicamente previste per obiettivi di piano, con la conseguente riallocazione delle risorse per tali obiettivi a favore dei farmaci innovativi. È, quindi, auspicabile che le risorse per i farmaci innovativi vengano assegnate *on top* rispetto a quelle per l'erogazione dei LEA e per obiettivi di piano.

### Raccomandazione 8 (Domanda 10)

Per quanto il tema assuma un rilievo diverso a seconda dell'importanza del privato accreditato a livello regionale, sarebbe opportuno riflettere se la norma che consente solo al pubblico di acquistare i farmaci innovativi vada modificata. Se vi fosse un impatto sull'accesso, sarebbe opportuno modificarla, prevedendo, per esempio, che le regioni autorizzino eventuali erogatori privati accreditati ad acquistare farmaci innovativi.

### Ringraziamenti

Il progetto di ricerca è stato condotto da Cergas Bocconi in partnership con l'Associazione Italiana di Oncologia Medica

(AIOM). Tale progetto è stato finanziato nell'ambito del Programma "Independent grant request – MSD Oncology Policy Grant Program: realizing the full benefit of innovative cancer treatment", al quale Cergas Bocconi e AIOM hanno partecipato, vincendo un *grant* sul tema dei Fondi per Farmaci Innovativi.

Si ringraziano per la loro partecipazione: Angela Adduce (MEF), Giordano Beretta (AIOM), Roberta Di Turi (ASL Roma D), Gianpiero Fasola (past CIPOMO, Collegio Italiano Primari Oncologi Medici Ospedalieri), Ida Fortino (Regione Lombardia), Antonio Gaudio (Cittadinanzattiva), Elisabetta Iannelli (FAVO, Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia, e AIMAC, Associazione Italiana Malati di Cancro), Vito Ladisa (IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori), Carmine Pinto (FICOG, Federation of Italian Cooperative Oncology Groups), Patrizia Popoli (Istituto Superiore di Sanità/CTS Aifa), Giovanna Scroccaro (Regione Veneto/CPR Aifa) e Ugo Trama (Regione Campania). La partecipazione è avvenuta a titolo personale e i *panelist* non hanno ricevuto una *fee* per la partecipazione allo studio.

### Disclosures

Conflict of interest: CJ, PA, AB, FC and MO report grants from MSD during the conduct of the study, but no interferences occurred in carrying out the research project and in writing the manuscript for which the authors have the sole responsibility; CJ reports personal fees from BMS, Celgene, Dephaforum, Gilead, Incyte, MA Provider, MSD, Roche, Sanofi, Takeda, Wellmera (now Alira Health) outside of the submitted work.

Financial support: This project was funded by MSD within the Program "Independent grant request – MSD Oncology Policy Grant Program: realizing the full benefit of innovative cancer treatment". Cergas Bocconi and AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) won a grant with a project on the Impact of the Fund for Innovative Cancer Medicines.

### Bibliografia

1. Aifa, Report di valutazione dell'innovatività. [Online](#) (accessed march 5, 2021).
2. Aifa, Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale. [Online](#) (accessed november 20, 2020).
3. Cittadinanzattiva, Indagine civica sul grado di accesso ai farmaci innovativi. [Online](#) (accessed november 20, 2020).
4. 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*. Glob Reg Health Technol Assess 2018; 5:1-9
5. Congresso Nazionale AIOM, Il Fondo per Farmaci Innovativi sia confermato. Serve più impegno sugli screening, obiettivo +10% in cinque anni. [Online](#) (accessed may 14, 2020).
6. La Repubblica, Tumori: aumenta la spesa per i farmaci, +659 milioni in un anno. [Online](#) (accessed may 14, 2020).
7. Linstone HA, Turoff M, eds. *The delphi method*. Reading, MA: Addison-Wesley; 1975:3-12.
8. Trevelyan EG, Robinson N. Delphi methodology in health research: how to do it? *Eur J Integr Med*. 2015;7(4):423-428. [CrossRef](#)
9. Avella JR. Delphi panels: research design, procedures, advantages, and challenges. *Int J Dr Stud*. 2016;11:305-321. [CrossRef](#)
10. Lohr S. *Sampling: Design and Analysis*. 2nd ed. Boston, MA: Brooks/Cole; 2010.
11. Kendall MG, Babington Smith B. The Problem of *m* Rankings. *Ann Math Stat*. 1939;10(3):275-287. [CrossRef](#)
12. EFPIA, Patients W.A.I.T. Indicator 2019 Survey – May 2020. [Online](#) (accessed january 11, 2021).





# Preparation of intravenous chemotherapy bags: evaluation of a dose banding approach in an Italian oncology hospital

Marco Chiumente<sup>1</sup>, Alberto Russi<sup>2</sup>, Federica Todino<sup>3</sup>, Daniele Mengato<sup>4</sup>, Marina Coppola<sup>5</sup>, Melania Rivano<sup>6</sup>, Angelo C. Palozzo<sup>7</sup>, Claudio Jommi<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Scientific Direction, Italian Society for Clinical Pharmacy and Therapeutics, Milan - Italy

<sup>2</sup>School of Hospital Pharmacy, Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padua, Padova - Italy

<sup>3</sup>Hospital Pharmacy, Azienda ULSS 4 Veneto Orientale, San Donà di Piave - Italy

<sup>4</sup>Hospital Pharmacy, Bolzano General Hospital, Bolzano - Italy

<sup>5</sup>Hospital Pharmacy, Veneto Institute of Oncology IOV-IRCCS, Padua - Italy

<sup>6</sup>Clinical Oncology Pharmacy Department, A. Businco Hospital, Cagliari - Italy

<sup>7</sup>SIFaCT, Italian Society for Clinical Pharmacy and Therapeutics, Milan - Italy

<sup>8</sup>Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale), SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milano - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** Dose banding is an original approach that manages intravenous (IV) chemotherapy preparation by generating on a weekly basis a series of bags containing scaled dosages of the active agent. These predetermined, fixed dosage bags are intended to replace the traditional bags prepared daily that contain fully individualized dosages.

**Methods:** Three different scenarios were examined: (1) the current method of daily preparation of individualized bags at the hospital pharmacy; (2) the weekly preparation at the hospital pharmacy of non-individualized bags containing discrete, predefined doses covering an adequate range of doses (dose banding); (3) the use of commercial ready-to-use bags based on the same approach of dose banding. The objective of this study was to compare these three different approaches in terms of cost per patient. We considered five cancer drugs (gemcitabine, oxaliplatin, paclitaxel, trastuzumab and 5-fluorouracil) that were suitable for the dose ranging approach. Appropriate dose bands for these five agents were identified. Costs were estimated for each of the three approaches.

**Results:** A total of 13,490 fully individualized bags were studied, which corresponded to the real bags prepared at our institution for these five agents in 2018. Dose banding was predicted to determine savings ranging from €10,998 (-0.84%) for trastuzumab to €169,429.60 (-8.39%) for paclitaxel.

**Conclusion:** The introduction of dose banding can determine economic savings along with other advantages, such as improved work conditions, management reorganization and containment of waste. The pharmaceutical industry can hopefully support these experiences by producing ready-to-use bags in predetermined dosages.

**Keywords:** Antineoplastic agent, Cost analysis, Dose banding, Drug compounding, Economic gain, Time management

## Introduction

Drug expenditure in oncology is constantly increasing. The management of iv chemotherapy preparation is a crucial factor in terms of costs including drug procurement, drug

wasting, preparation time, waiting times for patients and other sources of costs (1).

Many chemotherapeutic agents have a narrow therapeutic index so that individualized dosages are calculated considering the patient's body surface area (BSA), weight or renal clearance. The use of BSA in drug dosing is universally recognized, particularly in oncology, since the 1950s (2).

The need for an accurate dose individualization originates from the low therapeutic index of cytotoxic chemotherapy and from its interpatient variability in therapeutic and toxic effects. In fact, cytotoxic drug clearance can vary up to 4 to 10 times between individuals due to differences in drug metabolism or elimination and other genetic and environmental factors. Furthermore, associations of drugs, nutritional supplements and/or food may alter the metabolism of chemotherapeutic drugs (3).

**Received:** November 3, 2020

**Accepted:** March 4, 2021

**Published online:** March 26, 2021

### Corresponding author:

Melania Rivano  
Clinical Oncology Pharmacy  
A. Businco Hospital,  
09121 Cagliari  
393472408169 - Italy  
melania.rivano@gmail.com



The BSA-based dosing strategy depends only on height and weight; therefore, it does not consider the variables that can influence the pharmacokinetic characteristics of drugs (4).

In organizational terms, ensuring that cytotoxic parenteral drugs provide the correct individualized dosage for each patient on a daily basis is a time-consuming process and can cause drug waste (5).

The typical setting in which IV chemotherapeutic agents in hospitals are compounded has evolved markedly over the last 20 years. In Italy, the “Recommendation for the errors prevention in antineoplastic drug therapy” published by the Italian Ministry of Health in 2012, commonly known as “Recommendation 14,” emphasized the importance of in-hospital centralization of chemotherapy compounding and led to the creation of antineoplastic drug units (or UFA—Unità Farmaci Antiblastici) in hospital pharmacies (6).

In UFAs, hospital pharmacists and technicians work together to provide individualized chemotherapy for each oncologic and/or hematologic patient on a daily basis. Pharmacists’ competences include UFA organization, management and chemotherapy validations. Technicians, on the other hand, are responsible for the final preparation.

To optimize the whole process, in recent times hospital pharmacists are evaluating the option of the “dose banding” strategy as previously described (7).

Adapting the dosing need of each individual patient to the available “banded” dosages can typically be made by rounding the exact dosage or the patient’s body surface (usually at the first decimal) or by using a logarithmic dosing scale.

The “banding dose” approach identifies scaled fixed doses that usually differ by up to 5% of the dose based on BSA, even though some authors have proposed a wider range (e.g., 10%, according to the “National Institute for Health and Care Excellence Key therapeutic topic” [8]). This variation interval is thought to be compatible with normal interpatient pharmacokinetic variability (9).

The dose banding strategy is not new since many hospitals introduced it more than 15 years ago. Studies carried out in the past years indicated no change in efficacy of chemotherapeutic agents with the adoption of standardized doses (7). In addition, further evidence suggests that the use of dose bands not only keeps the efficacy unchanged, it may also improve the toxicity profile (1).

The main substantial difference between the traditional “individualized” method (which is currently in use) and the “proxy” standardized dose of antineoplastic drugs lies in the organizational costs. On the other hand, dose banding has not been uniformly adopted thus far (10-12).

The aim of the present study was to compare the current approach of individualized daily compounding with a dose banding strategy. Our comparative analysis was conducted at the Istituto Oncologico Veneto (IOV). The IOV center, located in Padua, is a public health care institute that carries out prevention, diagnosis and treatment of tumors and at the same time performs clinical research. The IOV is recognized by the Italian Ministry of Health as IRCCS (Scientific Institute for Research, Hospitalisation and Health Care) and Comprehensive Cancer Centre.

## Methods

### Scenarios under comparison

The current scenario, that is, the current compounding approach used at the IOV (Scenario #1), relies on the daily preparation of individualized bags. The second scenario (Scenario #2) consists in the weekly production at the IOV of predosed bags, that is, the dose banding approach. The third scenario (Scenario #3) involves the purchase of ready-to-use dose banding bags made by a pharmaceutical company or authorized laboratory.

In Scenario #1 (current scenario), the process begins with the medical prescription and the subsequent pharmacist validation of the therapy. The worksheet is then printed and taken to the compounding laboratory where the bags are prepared and checked. Finally, the drug bags are collected by the oncology nurse staff. This scenario leads to a high workload for pharmacists and for the UFA staff.

In the approach of dose banding bags (Scenario #2), the compounding of bags is scheduled on a weekly basis. The bags are prepared, labeled, visually checked and sent to the oncology wards. The expiration date printed on the bag label is shorter than that assigned to the commercial products, so there is a potential risk that some preparations may expire. Predosed bag scheduling should be strictly based on the number of bands weekly prescribed by hospital clinicians.

Scenario #3 provides, after the drug prescription, much fewer phases, namely bag labeling, its packaging, final controls and delivery to the oncology department. This would cut down the compounding time and all the other operations required by compounding. The industry, however, is currently providing only one commercial product that could meet this need.

### Comparative analyses

The three scenarios were compared for the following five drugs: gemcitabine, oxaliplatin, paclitaxel, 5-fluorouracil (5-FU) and trastuzumab. These agents were selected firstly because they are largely used and also because they demonstrate chemical stability for at least 1 week after dilution. This choice is supported by specific data published in “Microdex,” “Stabilis” database and scientific papers (11-16).

Gemcitabine has shown activity in a variety of solid tumors and has been approved for the treatment of non-small cell lung cancer and pancreatic, bladder and breast cancer. Oxaliplatin is used to treat colon or rectal cancer. Paclitaxel is one of the most widely used antineoplastic agents with broad activity in several cancers including ovarian cancer, breast cancer and non-small cell lung cancer. Paclitaxel alone is used as second-line treatment of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi sarcoma. 5-FU is a pyrimidine analog used as an antineoplastic agent to treat multiple solid tumors including colon, rectal, breast, gastric and pancreatic cancer. Finally, trastuzumab is indicated, as part of a treatment regimen or as a single agent, for the HER2-overexpressing adjuvant breast cancer and metastatic breast cancer and for the treatment of patients with



HER2-overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma in combination with cisplatin and capecitabine or 5-FU. Costs for the current scenario (Scenario #1) and hypothetical Scenarios #2 and #3 refer to 2018.

### Dosage bands employed for the five agents

We adopted the dosage bands indicated in a previous report published by our group (17).

### Cost analysis

We considered the presence of at least two laboratory technicians to allow for a double check during the compounding phase.

The following direct unit costs were considered:

- Cost of health professionals involved in drugs compounding (nurse and specialized laboratory technician): €21 per hour (gross cost)
- Ex-factory costs of drugs per milligram in 2019 (Tab. I)
- Cost of medical devices required for drugs compounding: €5 per therapy
- Technical/administrative costs (including depreciation and maintenance of premises and equipment) and cost of disposal of cytotoxic waste: €4 per therapy

**TABLE I** - Ex-factory costs per milligram of drugs in 2019

| Drug           | Cost per mg (€) |
|----------------|-----------------|
| Oxaliplatin    | 1.367           |
| Gemcitabine    | 0.067           |
| Paclitaxel     | 2.747           |
| Trastuzumab    | 3.415           |
| 5-Fluorouracil | 0.003           |

All unit costs came from the hospital management control accounting documents and were referred to the hospital pharmacy in 2018.

The total costs for Scenario #1 were calculated by summing up the technicians' costs, the drug cost per milligram for the assumed annual number of bags, the disposal of cytotoxic waste based on the annual weight of empty bottles, the price of medical devices and the cost of black box prices. In Scenario #2, the costs considered are the same except for the technician costs, considering the reduction of set-up times, also directly affecting the rest of the therapies. In Scenario #3, the incurred costs are mainly related to the price of the medicinal specialty. There are no differences in the cost per milligram of the drugs between the scenarios. The differences between the scenarios are due to the different production processes.

### Time analysis

Compounding timing was broken down into the various operational steps according to an activity-based costing (ABC) method (18), that is,

- pharmacy validation and laboratory entry;
- preparation of laboratory materials;
- internal laboratory (laminar flow cabinet) entry and exit;
- packaging.

Time measurements were made on consecutive compounded bags during the daily routine activity. In particular, we measured the compounding times of all the preparations in seven consecutive days each month, for four consecutive months.

For each drug, we calculated the minimum, maximum and average time for each step.

For Scenario #2, we considered the following frame times:

- time of preparation of laboratory materials (average time is 10 minutes for 50 doses);
- preparation time for each dose;
- packaging time (average time is 30 seconds for each dose).

The time intervals of Scenario #2 were derived from the previous time analysis of real-time practice, considering that this is a hypothetical scenario.

Collected times were rounded up or down to the nearest 0.5 seconds.

### Results

During 2018, more than 90,000 doses of chemotherapeutic drugs were produced by the UFA located in the IOV, corresponding to about 300 per day. More than 17,000 doses (17,616), equal to 20% of the total doses set up in 2018, were made by one of the five drugs considered in this study. Among these, 13,490 (76.6%) were within the dosage band (Tab. II).

**TABLE II** - Feasibility of each drug in several dosage bands

| Drug           | Compounding IOV 2018 (number of doses) | Feasible dose banding (number of doses) | % feasible dose banding |
|----------------|--|---|-------------------------|
| Gemcitabine    | 3,752                                  | 3,539                                   | 94                      |
| Paclitaxel     | 6,349                                  | 5,360                                   | 84                      |
| Oxaliplatin    | 2,337                                  | 1,295                                   | 55                      |
| Trastuzumab    | 2,667                                  | 1,222                                   | 46                      |
| 5-Fluorouracil | 2,511                                  | 2,074                                   | 83                      |

IOV = Istituto Oncologico Veneto.

We estimated the mean frame times needed for compounding every dose according to Scenario #1 (Tab. III). Average compounding time for each drug dose ranged from 21 minutes for a single dose of gemcitabine to 40 minutes for a single dose of 5-FU and trastuzumab.

The batch production in Scenario #2 involves a different operational plan. A single batch production could be less convenient than a single production, in terms of total time, but it can significantly reduce the set-up time for each therapy (Tab. IV).

**TABLE III** - Mean frame times occurred for one single dose compounding according to Scenario #1

| Drug           | Mean time between pharmacy validation and laboratory entry (min) |      | Mean time of preparation of laboratory materials (min) |      | Mean time between internal laboratory (laminar flow cabinet) entry and exit (min) |       | Mean packaging time (min) |      | Sum of mean compounding time for each dose (min) |
|----------------|--|------|--|------|---|-------|---------------------------|------|--|
|                | Mean   | SD   | Mean   | SD   | Mean  | SD    | Mean                      | SD   | Mean   |
| Gemcitabine    | 2.61   | 2.22 | 4.37   | 2.24 | 8.07  | 4.66  | 6.00                      | 4.60 | 21.05  |
| Paclitaxel     | 3.68   | 3.14 | 6.08   | 4.18 | 17.03   | 9.8   | 6.91                      | 3.68 | 33.70  |
| Oxaliplatin    | 2.64   | 1.12 | 7.60   | 5.49 | 22.40   | 10.30 | 3.45                      | 1.58 | 36.09  |
| Trastuzumab    | 4.38   | 3.04 | 6.31   | 3.63 | 21.22   | 9.86  | 8.43                      | 1.44 | 40.34  |
| 5-Fluorouracil | 3.96   | 1.96 | 7.48   | 4.79 | 23.39   | 11.66 | 4.44                      | 5.34 | 40.00  |

min = minutes; SD = standard deviation.

**TABLE IV** - Batch production in Scenario #2 with different schedules

| Drug   | Batch doses | Compounding time for lab devices (min) | Total compounding time for batch (min) | Packaging time (min) | Total Time batch preparation (min) | Time/dose preparation (min) |
|--|-------------|--|--|----------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Time occurred for batch production (Scenario #2) |             |  |  |                      |                                    |                             |
| Gemcitabine                                      | 68          | 14                                     | 136                                    | 34                   | 184                                | 2.7                         |
| Paclitaxel                                       | 103         | 21                                     | 103                                    | 51.5                 | 175.5                              | 1.7                         |
| Oxaliplatin                                      | 25          | 5                                      | 50                                     | 12.5                 | 67.5                               | 2.7                         |
| Trastuzumab                                      | 25          | 5                                      | 100                                    | 12.5                 | 117.5                              | 4.7                         |
| 5-Fluorouracil                                   | 40          | 8                                      | 80                                     | 20                   | 108                                | 2.7                         |

min = minutes.

**TABLE V** - Costs and differences between the three scenarios

| Drug           | No of doses | Total costs Scenario #1 (€) | Total costs Scenario #2 (€) | Total costs Scenario #3 (€) | Savings Scenario #2 vs. #1 (€) | Savings Scenario #3 vs. #1 (€) | Savings Scenario #3 vs. #2 (€) |
|----------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Gemcitabine    | 3,539       | 459,390.54                  | 414,055.95                  | 382,204.95                  | 45,334.59                      | 77,185.59                      | 31,851                         |
| Oxaliplatin    | 1,295       | 317,142.20                  | 286,955.75                  | 275,300.75                  | 30,186.45                      | 41,841.45                      | 11,655                         |
| Paclitaxel     | 5,360       | 2,018,220.90                | 1,897,031.30                | 1,848,791.3                 | 121,189.60                     | 169,429.60                     | 48,240                         |
| Trastuzumab    | 1,222       | 1,336,25.75                 | 1,306,059.13                | 1,295,061.13                | 30,195.62                      | 41,193.62                      | 10,998                         |
| 5-Fluorouracil | 2,074       | 80,861.14                   | 26,709                      | 8,043                       | 54,152.14                      | 72,818.14                      | 18,666                         |
| tot            |             |                             |                             |                             | 281,058.4                      | 402,468.4                      | 121,410                        |

The bags reported in this table reflect the needs at our institution for a total of 3 weeks.

Each scenario, characterized by different set-up times, has different costs. Table V summarizes costs and differences between the three scenarios. The total savings of Scenario #2 vs. Scenario #1 would amount to €281,058.40; Scenario #3 vs. Scenario #1 would generate total savings of €402,468.40; and €121,410 for Scenario #3 vs. Scenario #2.

## Discussion

Currently at IOV center, compounding is based on the daily compounding of individualized bags which is preceded by medical evaluation, blood tests and medical prescription.

Scenario #2 (weekly production of dose banding bags at predefined dosages) differs from that currently applied;

compounding is planned with fewer constraints and can be organized in time frames with low workload. In this scenario, the preparation time is reduced because the dilution is made in batches and consequently some passages are carried out once (e.g., preparation of medical devices, transfers of vials and bags, and the tray preparation). The process of dilution is carried out sequentially and more likely can reuse production wastes so that technicians' working time is shorter. At the time of prescription, the bags already prepared and stored in the laboratory are labeled, packaged, checked visually and sent to the ward. In this way, the process is more fluid and efficient but is exposed to risk of expiration of prepared and/or unused bags.





The third scenario (purchase of ready-for-use bags) requires only the phases of labeling, packaging and checking after the medical prescription.

With this work, our objective was to investigate the feasibility of introducing dosing bands in an Italian oncology center.

Our method of defining the bands allowed us to identify 10 dosage bands for gemcitabine, 6 for oxaliplatin and trastuzumab, 9 for paclitaxel and 8 for 5-FU, with feasibility values ranging from 46% to 94%.

The possibility to replace an individualized bag with a fixed dose band bag determines a number of advantages. First, the operator's time is considerably reduced, with a consequent reduction also in the patient's waiting time at the chair for chemotherapy infusion in day hospital. Second, production in batches allows taking full advantage of the working day and avoiding hours of high workload followed by much less busy hours.

In our analysis, we estimated, through Scenario #3, the use of ready-to-use commercial products. To date, there is only one drug (gemcitabine) commercially available in certain dosage bands. The assessment of the impact of industrial bags needs to be evaluated in much detail especially because many dosage bands would be needed.

Our study has some limitations. First, we studied only five cancer drugs commonly used in daily clinical practice. We selected those drugs because they were largely used and were chemically stable for at least 1 week after dilution. Some of these are also present in different pharmaceutical forms (e.g., trastuzumab subcutaneously) and/or require more complex or special formulations (e.g., 5-FU in syringe pump). For this reason, standardizing the production of IV formulations can guarantee more time for the preparation of technologically more complex pharmaceutical forms.

Another limitation regards the estimation of costs. We decided to evaluate only direct costs related to the use of dosing bands, not considering overhead costs. Also, we did not consider the extent to which medical devices (along with disinfectants and other instruments) are involved in different preparation processes and the consequent amount of production waste.

Our study has collected data from only one center, with its own expertise, history and peculiar management preferences. This can also represent a limitation of the study as the IOV represents a center of oncological excellence. In fact, specialized hospitals are characterized by better management and optimization processes compared to multispecialty hospitals with fewer preparations. Other analyses will be necessary to confirm the hypotheses that emerged from this center, especially with reference to centers of different sizes and with different characteristics.

## Conclusion

The process of preparation and production of individualized therapies is a multifactorial system involving all actors in the context of the hospital pharmacy and is influenced by numerous variables. The goal is to operate safely and ensure the quality of the product released, along with working in compliance with regulations and creating as little discomfort as possible for patients.

Our analysis has shown that dose banding can determine a not negligible economic gain.

Other advantages include improved work stress conditions, management reorganization in a "leaner" logic as well as the containment of waste.

The pharmaceutical industry is expected to also support these experiences by manufacturing ready-to-use bags in specific dosages; these could be particularly useful in small and medium-size centers that may not reach the quantity of dosing bands that would make batch production cost-effective.

Our study needs further research to confirm the validity of our data also at other centers. In this way, it may be possible to promote secure batch set-ups through institutions as well.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors have nothing to disclose. The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript.

Financial support: No funding has been used for writing assistance in the creation of this manuscript.

## References

1. Finch M, Masters N. Implications of parenteral chemotherapy dose standardisation in a tertiary oncology centre. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(7):1687-1691. [CrossRef PubMed](#)
2. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2590-2611. [CrossRef PubMed](#)
3. Fan J, de Lannoy IA. Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol.* 2014;87(1):93-120. [CrossRef PubMed](#)
4. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer.* 2002;38(13):1677-1684. [CrossRef PubMed](#)
5. Damuzzo V, Russi A, Chiumente M, et al. Optimization of resources by drug management: a multicentred web-administered study on the use of ipilimumab in Italy. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(4):787-792. [CrossRef PubMed](#)
6. [Raccomandazione 14] Italian Ministry of health. Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici. [Online](#). Accessed October 18, 2020.
7. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1100-1106. [CrossRef PubMed](#)
8. National Institute for Health and Care Excellence. Chemotherapy dose standardization. February 2018. [Online](#) Accessed May 21, 2019.
9. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(2):221-228. [CrossRef PubMed](#)
10. Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):582-590. [CrossRef PubMed](#)
11. Fahey OG, Koth SM, Bergsbaken JJ, Jones HA, Trapskin PJ. Automated parenteral chemotherapy dose-banding to improve patient safety and decrease drug costs. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(2):345-350. [CrossRef PubMed](#)



12. Mayor S. National Health Service England introduces dose banding. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):e271. [CrossRef](#) [PubMed](#)
13. Micromedex. [Online](#) Accessed June 3, 2020.
14. Stabilis. [Online](#) Accessed June 6, 2020.
15. Pabari RM, Ryan B, Ahmad W, Ramtoola Z. Physical and structural stability of the monoclonal antibody, trastuzumab (Herceptin®), intravenous solutions. *Curr Pharm Biotechnol.* 2013;14(2):220-225. [PubMed](#)
16. Martel P, Petit I, Pinguet F, Poujol S, Astre C, Fabbro M. Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs. *J Pharm Biomed Anal.* 1996;14(4):395-399. [CrossRef](#) [PubMed](#)
17. Chiumente M. Dosage bands creation. Preprint (2021) [Online](#) [CrossRef](#)
18. Baker JJ. Activity-based costing and activity-based management for health care. Gaithersburg, MD: Aspen 1998.

# Costs of the management of hemophilia A with inhibitors in Spain

Santiago Bonanad<sup>1</sup>, María Teresa Álvarez<sup>2</sup>, Ramiro Núñez<sup>3</sup>, José Luis Poveda<sup>1</sup>, Beatriz Gil<sup>4</sup>, Elena Ruíz-Beato<sup>4</sup>, Ana Durán<sup>5</sup>, Yoana Ivanova<sup>5</sup>, Inés Pérez-Román<sup>5</sup>, Almudena González-Domínguez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia - Spain

<sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid - Spain

<sup>3</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla - Spain

<sup>4</sup>Roche Farma, Madrid - Spain

<sup>5</sup>Weber, Madrid - Spain

## ABSTRACT

**Introduction:** Emicizumab is a first-in-class monoclonal antibody, recently authorized for the treatment of hemophilia A with inhibitors. This study aims to estimate the direct and indirect costs of the management of hemophilia A with inhibitors, in adult and pediatric patients, including the prophylaxis with emicizumab.

**Methods:** We calculated the costs of the on-demand and prophylactic treatments with bypassing agents (activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII) and the emicizumab prophylaxis, from the societal perspective, over 1 year. The study considered direct healthcare costs (drugs, visits, tests, and hospitalizations), direct non-healthcare costs (informal caregivers), and indirect costs (productivity loss). Data were obtained from a literature review and were validated by an expert group. Costs were expressed in 2019 euros.

**Results:** Our results showed that the annual costs of the prophylactic treatment per patient varied between €543,062.99 and €821,415.77 for adults, and €182,764.43 and €319,826.59 for children, while on-demand treatment was €532,706.84 and €789,341.91 in adults, and €167,523.05 and €238,304.71 in pediatric patients. In relation to other prophylactic therapies, emicizumab showed the lowest costs, with up to a 34% and 43% reduction in the management cost of adult and pediatric patients, respectively. It reduced the bleeding events and administration costs, as this drug is less frequently administered by subcutaneous route. Emicizumab prophylaxis also decreased the cost of other healthcare resources such as visits, tests, and hospitalizations, as well as indirect costs.

**Conclusion:** In comparison to prophylaxis with bypassing agents, emicizumab reduced direct and indirect costs, resulting in cost savings for the National Health System and society.

**Keywords:** Activated prothrombin complex concentrate, Costs, Emicizumab, Hemophilia A, Recombinant factor VIIa

## Introduction

According to the Spanish National Registry, 2,595 patients with hemophilia A (HA) have been recorded in Spain: 80% are adults and 18% are children (1). One of the most severe complications of HA is the development of inhibitory antibodies to FVIII (2). Around 12% of patients with severe HA, 5% with moderate HA, and 1.5-3% with mild HA develop inhibitors (3,4).

The standard treatment of HA with inhibitors (HAwi) is the immune tolerance induction (ITI) therapy, which is expensive and is associated with low adherence and high failure rates (20-40%) (5-7). Therefore, other alternatives, such as bypassing agents (activated prothrombin complex concentrate [aPCC] and recombinant activated factor VII [rFVIIa]), have been widely used as on-demand or prophylactic treatments. Although rFVIIa is not licensed for prophylaxis, the most recent guidelines recommend this agent, as well as aPCC, as prophylactic therapy in patients with HAwi (6,8). Both agents are effective in preventing bleeding events. However, due to the short half-life of rFVIIa, aPCC may be preferred for prophylaxis, while the ease of reconstitution of rFVIIa and the small volume of the reconstituted product (that requires a shorter infusion time) may provide an advantage over aPCC. Nevertheless, these agents neither normalize thrombin generation nor fully correct hemostasis (6,9). Consequently, patients face a high risk of uncontrolled bleeding and subsequent complications, with a negative impact on quality of life and an increased mortality (6,10-12).

**Received:** January 21, 2021

**Accepted:** February 24, 2021

**Published online:** April 1, 2021

This article includes supplementary material

### Corresponding author:

Almudena González-Domínguez

Calle Moreto 17 28014

Madrid - Spain

almudena.gonzalez@weber.org.es



In 2018, emicizumab, a first-in-class monoclonal antibody, was authorized by the European Medicines Agency (13). Emicizumab connects activated factor IX and factor X to restore the function of the missing activated FVIII (5,14). Emicizumab does not induce the development of inhibitors against FVIII (14), and as it is administered subcutaneously once weekly, it could improve the patient's quality of life (15,16).

The costs of the treatment of HAWI have been widely analyzed in Spain (7,17). However, the costs associated with this disorder still have not been analyzed from a societal perspective. Besides, as emicizumab has been recently authorized, it was not considered. Therefore, the aim of this study was to estimate the direct and indirect (ID) costs associated with the management of HAWI, in adult and pediatric patients (when ITI cannot be used or has failed), over 1 year.

## Materials and methods

### Data sources

Epidemiology data, healthcare resources utilization, and costs were obtained from a literature review. International references were used whenever national data were not available. Databases consulted were Medline/PubMed, Embase, Medes, and other official databases. When literature data differed from the current Spanish clinical practice, an expert group of three hematologists and one hospital pharmacist provided the necessary information. All extracted data were validated by the experts.

### Strategies assessed

Bypassing agents and emicizumab were considered: aPCC and rFVIIa (prophylactic and on-demand regimens (18,19)), and emicizumab (prophylaxis regimen (14)).

The annual bleeding rate associated with each alternative and the relative risk of bleeding events were based on the results from the HAVEN 1 and 2 trials (20,21). The real-world annual bleeding rates of patients receiving bypassing agent therapies were considered (Tab. I) (17), as well as the frequency and duration of bleeding events by location and severity (Tab. II) (17,22,23). We also took into account the

**TABLE I** - Annual bleeding rate and relative risk of developing bleeding events after treatment

| Treatment                       |             | Adult | Children | References |
|---------------------------------|-------------|-------|----------|------------|
| <b>Annual bleeding rate</b>     |             |       |          |            |
| Emicizumab                      | Prophylaxis | 2.82  | 0.09     | (17,20,21) |
| Bypassing agents                | On-demand   | 21.72 | 15.43    | (17)       |
|                                 | Prophylaxis | 9.48  | 8.72     | (17)       |
| <b>Relative risk</b>            |             |       |          |            |
| Emicizumab vs. bypassing agents | On-demand   | 0.13  | –        | (20)       |
|                                 | Prophylaxis | 0.21  | 0.01     | (20,21)    |

percentage of patients who required hospitalization due to the bleeding event and the length of the hospital stay (Tab. II) (7). These data were assumed for pediatric and adult patients.

### Costs and resource use

Costs were expressed in 2019 euros. Since the study was developed from a societal perspective, direct healthcare (DHC), direct non-healthcare (DNHC), and ID costs were considered. As costs came from different years, they were updated to 2019 using the corresponding inflation rate: a medicine consumer price index (CPI) for DHC (except for pharmaceutical costs) and a general CPI for DNHC and ID costs (24).

DHC costs included drugs, visits, tests, and hospitalizations. In the prophylactic regimens, doses were 1.5 mg of emicizumab per kg of body weight (bw)/week; 60 U of aPCC per kg of bw, three times/week; and 90 µg of rFVIIa per kg of bw, three times/week (14,17). Doses in on-demand regimens are shown in Suppl. table S1 (17-19). It was considered that the average bw was 27.6 kg in pediatric and 72.9 kg in adult patients (25). The study also took into account that if a bleeding event occurred in spite of the prophylaxis with emicizumab, on-demand treatment with rFVIIa would be administered (14). In case of a bleeding event during the prophylactic treatment with aPCC or rFVIIa, these drugs would be respectively administered in an on-demand regimen (18,19).

**TABLE II** - Frequency, duration, and medical assistance for bleeding events by location

| Bleeding site           | Frequency (%)        |                   |                  | Duration (days)   |                | Hospitalization*             |                     |
|-------------------------|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------|------------------------------|---------------------|
|                         | Mild/mod.<br>(17,23) | Severe<br>(17,23) | Total<br>(17,22) | Mild/mod.<br>(17) | Severe<br>(17) | Average length<br>(days) (7) | Patients (%)<br>(7) |
| Joints                  | 55.00%               | 45.00%            | 65.84%           | 2                 | 7              | 3                            | 15%                 |
| Muscle and soft tissues | 33.00%               | 67.00%            | 22.02%           | 3                 | 10             | 6                            | 40%                 |
| Mucocutaneous tissues   | 80.00%               | 20.00%            | 4.59%            | 2                 | 5              | 3                            | 5%                  |
| Subcutaneous            | 100.00%              | 0.00%             | 3.93%            | 1                 | 0              | 3                            | 5%                  |
| Intracranial            | 0.00%                | 100.00%           | 0.30%            | 0                 | 30             | 30                           | 100%                |
| Other areas             | 33.00%               | 67.00%            | 3.32%            | 2                 | 7              | 3                            | 40%                 |

The data were provided and validated by an advisory board.  
mod. = moderate.

\*Percentage of patients who require hospitalization due to the bleeding event and the length of hospital stay.





Drug costs were estimated using ex-factory prices (26) and the Royal Decree Law 8/2010 deduction rate (27) (Suppl. table S2). It was assumed that the content of the vials is optimized, which would decrease the global cost of treatments.

In prophylactic regimens, bypassing agents are usually intravenously self-administered by patients or injected by caregivers at home, so only 5% of patients come to the hospital. The cost of administration for each drug was estimated based on the time of preparation (reconstitution of the medicinal product) plus the time of administration in the day hospital (€0.57 per minute) (24,28). A 25-minute preparation and the maximum infusion rate (2 U per kg of bw per minute) was considered for aPCC (18), while the preparation and administration of rFVIIa and emicizumab were estimated in 10 and 8 minutes overall, respectively.

The management of HAWI includes medical visits and tests, which differ in pediatric and adult patients (Tab. III). In addition, bleeding events require special management (Tab. IV). Unit costs of visits and tests were the median value of the unit costs for each Autonomous Community in Spain (Suppl. table S3) (28). The study also included the hospital admissions; the length of hospital stays, and the percentage of hospitalized patients by bleeding site (Tab. II). Hospitalization

**TABLE III** - Annual frequency of follow-up visits and tests

|                           | Adults           |            | Children         |            |
|---------------------------|------------------|------------|------------------|------------|
|                           | Bypassing agents | Emicizumab | Bypassing agents | Emicizumab |
| <b>Visits</b>             |                  |            |                  |            |
| Hematology                | 6                | 3          | 12               | 4          |
| Nurse                     | 6                | 3          | 12               | 4          |
| Physiotherapy             | 4                | 4          | 4                | 4          |
| Psychology                | 2                | 2          | 2                | 2          |
| Pharmacy                  | 5.25             | 6          | 10.5             | 6          |
| <b>Tests</b>              |                  |            |                  |            |
| Hemogram and biochemistry | 6                | 4          | 11               | 4          |
| Ultrasound                | 1                | 1          | 1                | 1          |

Reference: Advisory board.

costs came from the Hospital Discharge Records in the National Health System registry (29).

To estimate the DNHC costs, it was considered that 30% of the adult patients received an average of 2.08 hours of

**TABLE IV** - Use of resources for the management of bleeding events

|                                | Joints |     | Muscle and soft tissues |     | Mucocutaneous tissues |     | SC |     | IC |      | Other areas |     | Ref. |
|--------------------------------|--------|-----|-------------------------|-----|-----------------------|-----|----|-----|----|------|-------------|-----|------|
|                                | n      | %   | n                       | %   | n                     | %   | n  | %   | n  | %    | n           | %   |      |
| <b>Visits</b>                  |        |     |                         |     |                       |     |    |     |    |      |             |     |      |
| Hematology                     | 3      | 60% | 3                       | 90% | 1                     | 30% | 1  | 30% | 14 | 100% | 3           | 80% | (7)  |
| Maxillofacial surgery          | 0      | 0%  | 0                       | 0%  | 1                     | 20% | 1  | 20% | 0  | 0%   | 0           | 0%  | (7)  |
| Rehabilitation                 | 2      | 50% | 3                       | 40% | 0                     | 0%  | 0  | 0%  | 4  | 100% | 0           | 0%  | (7)  |
| Traumatology                   | 1      | 20% | 2                       | 10% | 0                     | 0%  | 0  | 0%  | 0  | 0%   | 0           | 0%  | (7)  |
| Neurology                      | 0      | 0%  | 0                       | 0%  | 0                     | 0%  | 0  | 0%  | 2  | 100% | 0           | 0%  | (7)  |
| Primary care physician         | 2      | 30% | 2                       | 50% | 2                     | 5%  | 2  | 5%  | 2  | 100% | 2           | 50% | (7)  |
| Nurse                          | 3      | 60% | 3                       | 90% | 1                     | 30% | 1  | 30% | 14 | 100% | 3           | 80% | (7)  |
| Physiotherapy                  | 5      | 20% | 5                       | 30% | 0                     | 0%  | 0  | 0%  | 14 | 100% | 0           | 0%  | (7)  |
| Emergency room                 | 1      | 5%  | 1                       | 40% | 1                     | 5%  | 1  | 5%  | 1  | 100% | 1           | 50% | (7)  |
| <b>Tests</b>                   |        |     |                         |     |                       |     |    |     |    |      |             |     |      |
| Coagulation test               | 1      | 30% | 1                       | 45% | 1                     | 10% | 1  | 10% | 3  | 100% | 1           | 80% | (7)  |
| Ultrasound                     | 1      | 20% | 2                       | 90% | 0                     | 0%  | 0  | 0%  | 0  | 0%   | 1           | 50% | (7)  |
| X-rays                         | 0      | 0%  | 0                       | 0%  | 1                     | 5%  | 1  | 5%  | 0  | 0%   | 0           | 0%  | (7)  |
| Hemogram and biochemical       | 1      | 30% | 3                       | 60% | 1                     | 10% | 1  | 10% | 3  | 100% | 3           | 80% | (7)  |
| Cranial CT scan                | 0      | 0%  | 0                       | 0%  | 1                     | 5%  | 1  | 5%  | 1  | 100% | 0           | 0%  | (7)  |
| Abdominal CT scan              | 0      | 0%  | 0                       | 0%  | 0                     | 0%  | 0  | 0%  | 0  | 0%   | 1           | 5%  | (7)  |
| Chest-abdominal-pelvis CT scan | 0      | 0%  | 1                       | 10% | 0                     | 0%  | 0  | 0%  | 0  | 0%   | 0           | 0%  | (7)  |
| Red blood cell transfusion     | 0      | 0%  | 0                       | 0%  | 0                     | 0%  | 0  | 0%  | 0  | 0%   | 1           | 10% | (7)  |

Data were provided or validated by an advisory board.

% = percentage of patients that attend to the visits/tests; CT = computed tomography; IC = intracranial; n = number of visits/tests; Ref. = reference; SC = subcutaneous.

daily care, while all pediatric patients received 4 hours/day of care (30). The hourly wage for informal and formal caregivers was assumed to be the same, according to the proxy good method (31). Therefore, as the average annual salary for formal caregivers is €15,889.56 (24,28), and since caregivers spend 31 hours of work weekly (24), it was estimated that the salary per hour is €9.83.

ID costs (productivity losses) were only estimated for adult patients, as it was assumed that the main informal caregiver of pediatric patients is unemployed. According to the advisory board, the study considered that only 10% of adult patients were employed, and that their productivity losses were due to absenteeism or sick leave. Besides, to estimate the costs due to absenteeism, the duration of tests and visits was considered to be: hemogram (1.5 hours), hematology and nurse visit, psychology, and ultrasound (2 hours each), and physiotherapy (3 hours). The costs of sick leave were estimated based on the length of bleeding events. Since the average annual salary for men is €27,006.96 (24), with an average of 36.4 hours of effective working time weekly (24), a salary of €14.23 per hour was considered.

### Sensitivity analysis

A univariate sensitivity analysis was conducted to examine the influence of the most sensitive parameters. According to the advisory board, different scenarios were built based on the possible variation of length of bleeding events ( $\pm 20\%$ ); annual bleeding rate ( $\pm 10\%$ ); patients' weight ( $\pm 10\%$ ); dose of aPCC (85 U/kg, 3 times weekly) (18); cost of visits, tests, and hospitalizations ( $\pm 10\%$ ); employed patients ( $+30\%$ ); and caregiver salary ( $\pm 20\%$ ).

## Results

### Adults

The cost of management of HAWI in patients on prophylaxis was between €543,062.99 and €821,415.77, while in

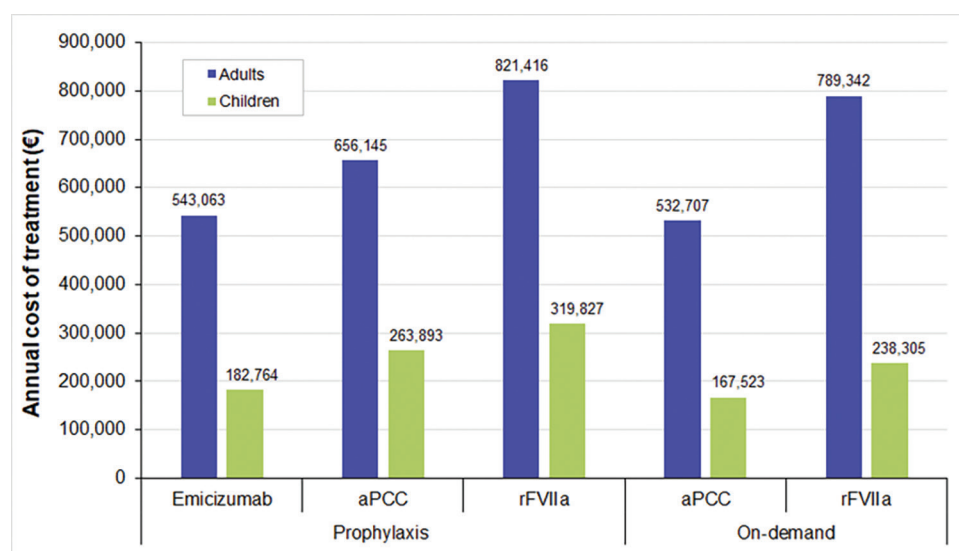
those receiving on-demand treatment it accounted from €532,706.84 to €789,341.91 (Fig. 1 and Tab. V). Most of the costs for each alternative were pharmaceutical costs ( $>98\%$ ). As can be seen, the drug costs in prophylaxis implied between €538,756.93 (emicizumab) and €815,146.67 (rFVIIa); while in those receiving the on-demand strategy, costs were €523,947.87 and €780,772.37 for aPCC and rFVIIa, respectively. Therefore, emicizumab implied cost savings of 17% and 34% in comparison to other prophylactic treatments (aPCC and rFVIIa, respectively). In addition, emicizumab showed a 31% cost reduction, compared with the on-demand therapy with rFVIIa. The on-demand strategy with aPCC implied the lowest costs associated with the management of HAWI (2% lower than the prophylaxis with emicizumab).

Regarding other DHC costs, on-demand treatments showed higher costs associated with visits, tests, and hospitalizations than prophylaxis, due to the higher incidence of bleeding events. Besides, aPCC and rFVIIa showed higher administration costs than emicizumab, especially in prophylaxis (€308.17, €51.78, and €3.93, respectively). The treatment with emicizumab showed the lowest administration and monitoring costs, in comparison to other treatments (Tab. V).

DNHC costs were the same in prophylaxis and on-demand treatments (€2,240.38). However, the latter showed higher ID costs, because the higher rate of bleeding events implied patients were off work more often. It is worth noting that among the prophylactic alternatives, emicizumab showed the lowest ID costs (€145.44), as it requires lower monitoring visits and tests, compared to bypassing agents, resulting in less absenteeism and productivity losses.

### Children

The management of HAWI accounted between €182,764.43 and €319,826.59 in prophylaxis and €167,523.05 and €238,304.71 in on-demand treatments for pediatric patients (Fig. 1 and Tab. V). As can be seen, drug costs



**Fig. 1** - Annual average cost per patient in prophylactic and on-demand treatments. aPCC = activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa = recombinant activated factor VII.

TABLE V - Results in pediatric and adult patients

|  | Prophylaxis        |                    |                    | On-demand          |                    |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|  | Emicizumab         | aPCC               | rFVIIa             | aPCC               | rFVIIa             |
| <b>Adults</b>                                      |                    |                    |                    |                    |                    |
| <i>Direct healthcare costs</i>                     | €540,677.17        | €653,354.58        | €818,599.83        | €529,471.38        | €786,106.45        |
| Drug   | €538,756.93        | €649,645.03        | €815,146.67        | €523,947.87        | €780,772.37        |
| Administration                                     | €3.93              | €308.17            | €51.78             | €219.63            | €30.20             |
| Visits   | €1,485.17          | €2,529.85          | €2,529.85          | €3,833.27          | €3,833.27          |
| Tests  | €332.03            | €538.76            | €538.76            | €708.17            | €708.17            |
| Hospitalizations                                   | €99.12             | €332.78            | €332.78            | €762.44            | €762.44            |
| <i>Direct non-healthcare costs (informal care)</i> | €2,240.38          | €2,240.38          | €2,240.38          | €2,240.38          | €2,240.38          |
| <i>Indirect costs (productivity loss)</i>          | €145.44            | €549.66            | €575.56            | €995.08            | €995.08            |
| <b>Total costs</b>                                 | <b>€543,062.99</b> | <b>€656,144.62</b> | <b>€821,415.77</b> | <b>€532,706.84</b> | <b>€789,341.91</b> |
| <b>Children</b>                                    |                    |                    |                    |                    |                    |
| <i>Direct healthcare costs</i>                     | €168,403.03        | €249,531.21        | €305,465.19        | €153,161.65        | €223,943.31        |
| Drug   | €166,777.90        | €244,388.22        | €300,576.54        | €147,120.69        | €218,041.43        |
| Administration                                     | €0.12              | €305.52            | €51.18             | €160.53            | €21.45             |
| Visits   | €1,327.79          | €3,716.64          | €3,716.64          | €4,431.18          | €4,431.18          |
| Tests  | €294.15            | €814.74            | €814.74            | €907.61            | €907.61            |
| Hospitalizations                                   | €3.06              | €306.10            | €306.10            | €541.64            | €541.64            |
| <i>Direct non-healthcare costs (informal care)</i> | €14,361.40         | €14,361.40         | €14,361.40         | €14,361.40         | €14,361.40         |
| <b>Total costs</b>                                 | <b>€182,764.43</b> | <b>€263,892.61</b> | <b>€319,826.59</b> | <b>€167,523.05</b> | <b>€238,304.71</b> |

aPCC = activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa = recombinant activated factor VII.

represented more than 80% of the total costs. Since most of the drugs are weight-dosed, the costs of the treatment in pediatric patients were lower than in adults. Drug costs in prophylaxis varied between €166,777.90 (emicizumab) and €300,576.54 (rFVIIa), while in on-demand treatments costs were between €147,120.69 (aPCC) and €218,041.43 (rFVIIa). In comparison to prophylactic treatments, emicizumab reduced 31% and 43% the cost associated with the management of HAWI (aPCC and rFVIIa, respectively). Furthermore, the emicizumab treatment was 23% less expensive than the on-demand treatment with rFVIIa. The cost savings associated with the emicizumab treatment were higher in the pediatric population than in adult patients. However, the prophylaxis with emicizumab was 9% costlier than the on-demand treatment with aPCC in children.

In agreement with the results in adults, the costs associated with visits, tests, and hospitalizations were higher in the on-demand strategies, as they required a closer monitoring and implied a higher incidence of bleeding events than the prophylactic treatments. Besides, the costs of visits and tests were higher in pediatric than adult patients (Tab. V), due to the higher frequency of monitoring in children (Tab. III). However, hospitalization costs were higher in adult patients (Tab. V), because of the higher bleeding rates registered in these patients (Tab. I).

DNHC costs were the same in all strategies (€14,361.40), but they were higher than those for adult patients, as pediatric patients require more care than adults.

### Sensitivity analysis

The sensitivity analysis results can be found in Online Resource (Suppl. tables S4 and S5). Tornado diagrams show those parameters which implied a variation on base case results of at least  $\pm 0.1\%$  (Suppl. figure S1 and Suppl. figure S2). As can be seen, the most influential parameters for adult patients were weight, length of bleeding events, and annual bleeding rate. However, as could be expected, the length and the annual bleeding rate had a higher effect in the cost of on-demand treatments ( $\pm 19.8$  and  $\pm 10.0\%$ ) compared to prophylaxis ( $\pm 6.6\%$  and  $\pm 3.3\%$ , respectively). It should be noted that increasing the dose of aPCC up to 85 U/kg resulted in a 27.0% increase of the cost of the prophylaxis with aPCC.

In agreement with the results in the adult population, the most influential parameters in children were patients' weight, length of bleeding events, and annual bleeding rate. However, the length of bleeding events had almost no influence on the treatment with emicizumab ( $\pm 0.1\%$ ), but it increased in other prophylactic ( $\pm 6.2\%$ ) and on-demand treatments ( $\pm 18.4\%$ ). Accordingly, the annual bleeding rate showed a light influence on the cost of emicizumab treatment ( $\pm 0.1\%$ ) that increased to  $\pm 3.2\%$  in other prophylactic treatments and  $\pm 9.3\%$  in on-demand therapies. The variations in other parameters were patients' weight ( $\pm 9.4\%$ ), caregiver salary ( $\pm 1.7\%$ ), and cost of healthcare resources ( $\pm 0.3\%$ ) (Suppl. tables S4 and S5).

## Discussion

Our results showed that the annual costs of the prophylaxis for patients with HA<sub>wl</sub> varied between €543,062.99 and €821,415.77 for adults, and €182,764.43 and €319,826.59 for children, while on-demand treatment was €532,706.84 and €789,341.91 in adults, and €167,523.05 and €238,304.71 in pediatric patients. The on-demand treatment with aPCC was the least expensive alternative. However, emicizumab showed the lowest costs among the prophylactic alternatives—with up to a 34% and 43% reduction in adults and children, respectively—as it required lower administration and monitoring costs than bypassing agents. The sensitivity analysis showed that the most influential parameters were length and annual bleeding rate, and patients' weight.

Two studies previously estimated the cost of the treatment of HA<sub>wl</sub> in Spain. The first study included the DHC costs of the management of the disease over 1 year. The cost of the prophylaxis with aPCC was €524,387.52/patient, while the on-demand treatment with rFVIIa amounted to €627,876.47/patient. In agreement with our results, this study showed that drug costs represented more than 85% of the DHC cost (7). In the most recent study, the researchers estimated the annual drug costs of prophylactic and on-demand treatments with bypassing agents (aPCC and rFVIIa) in adult and pediatric patients. Regarding their results, if the same market share was assumed for both agents (50%), the average annual cost of the prophylaxis and on-demand treatments would be €661,518 and €621,293 in adult patients and €247,307 and €172,998 in children, respectively (17). However, taking into account both agents, our results would be €738,780 and €661,024 in adult patients and €291,860 and €202,914 in children, respectively. As can be seen, their results were 5–10% lower than ours, mostly due to the differences in the price of aPCC, as they estimated €0.65/U (€2017) and we considered €0.70/U (€2019) (26). Besides, they assumed the use of aPCC for the treatment of breakthrough bleeding events—those that occur in spite of the prophylactic treatment (26), while we considered rFVIIa or aPCC, according to the drug administered in the prophylactic treatment (18,19).

Despite its low incidence, HA implies an important burden for society, especially for patients who develop inhibitors (32,33). Therefore, one of the strongest findings of our research is estimating the DNHC and ID costs in Spain. Regardless of study designs and populations, prophylactic treatments have shown a reduced incidence of bleeding events vs. on-demand regimens (34–37), improving survival and quality of life. According to the data used in our estimations, prophylaxis requires lower medical visits and monitoring tests than on-demand therapies, resulting in lower DHC costs. Furthermore, as the former are usually home-administered, they reduce productivity losses and ID costs.

Recently, several economic studies evaluated emicizumab for the treatment of HA<sub>wl</sub>. The cost-effectiveness ratio of emicizumab was estimated from the National Health System perspective in Italy. The emicizumab treatment improved the patients' quality of life by 0.94 quality-adjusted life-years (QALYs) vs. bypassing agents. In line with our results, it reduced the DHC costs, resulting in the least expensive alternative (€12 million) compared to aPCC (€32 million) or rFVIIa

(€37 million) in a lifetime horizon. Therefore, the authors concluded that emicizumab is cost-effective, considering a cost-utility threshold of €100,000/QALY (38). Besides, the budget impact of emicizumab was estimated in Italy and the United States, from the payer's perspective. The former concluded that the progressive introduction of emicizumab resulted in a budget reduction of €45.4 million (€0.27 million per patient) in a simulated time period from 2019 to 2021 (38). In the United States, the prophylaxis with emicizumab showed cost savings of \$1,945,480 (around €1,748,700) per patient vs. the FVIII treatment, over a 20-year time horizon (39).

Our study is not without limitations. First, due to the lack of information about the management of HA<sub>wl</sub> in Spain, the resource use was provided and validated by an advisory board. As some of the parameters may not represent the real-world situation in our country, they were included in the sensitivity analysis. Second, although the patients' response to these agents may differ, we used the same annual bleeding rate and relative risk of bleeding events for both bypassing agents, to estimate the average cost of the treatment of HA<sub>wl</sub> per patient. Third, our study considered that patients with HA<sub>wl</sub> are adherent to the treatment; however, if patients on prophylaxis were not 100% compliant, drug costs would be lower, and the cost of other healthcare resources would be increased. Fourth, a 1-year time horizon may be too short to capture less-frequent serious bleeding events such as intracranial ones, usually associated with fatal outcomes and higher costs. Therefore, the results of the present study would be higher, in case a longer time horizon was taken into account (7,17). Fifth, despite their high cost, we did not consider hemophilia-related surgeries, such as orthopedic surgery or joint replacement, because of their low incidence and their small contribution to the annual overall costs associated with the HA<sub>wl</sub> management (7). Finally, this study did not include other ID costs, such as the negative impact of bleeding events on the quality of life. If those costs were considered, the global results would be higher, especially in on-demand strategies.

Despite these limitations, our study updated the calculations about the cost of the management of HA<sub>wl</sub> in Spain, including new alternatives, as the prophylaxis with emicizumab. A multicriteria decision analysis was recently developed to evaluate the value of emicizumab in our country. The authors concluded that emicizumab may change the clinical course of the disease, as it showed better efficacy than the current alternatives. Besides, as emicizumab can be self-administered subcutaneously once weekly, it could improve the patient's quality of life, and patients' and caregivers' working life would be less affected due to reduction of the hospital attendance (15). In agreement with previous studies, our study confirms that the emicizumab therapy is the least expensive prophylactic alternative, as it reduces the cost of other healthcare resources, as well as ID costs.

Future economic evaluations should aim at comparing the efficiency of the prophylaxis treatment vs. on demand treatments, from the Spanish social perspective.

## Conclusion

Our study shows that the reduction in the bleeding events and the frequency of administration of emicizumab, that can





be self-administered at home, to patients with HAwl result in cost savings for the National Health System and society, compared to the prophylaxis with other alternatives.

### Authors' contributions

B.G., E.R.B., and A.G.D. conceived and designed this study. A.D., Y.I., I.P.R., and A.G.D. developed the study and interpreted the results. A.D., Y.I., I.P.R., A.G.D., B.G., and E.R.B. wrote the drafts of this manuscript. S.B., M.T.A., R.N., and J.L.P. critically revised the manuscript. All authors approved the submitted version of the manuscript.

### Disclosures

Funding: This study was funded by Roche Farma, although Roche did not influence the results of the study.

Financial disclosure: B.G. and E.R.B. are employees of Roche Farma; A.D., Y.I., I.P.R., and A.G.D. work in Weber, company that received fees from Roche Farma.

S.B., M.T.A., R.N., and J.L.P. have received honorarium from Roche Farma during the conduct of the study. M.T.A. has also received honoraria for speaking and consulting, and funds for research from Takeda, Bayer, CSL-Behring, Grifols, Novo Nordisk, Sobi, Octapharma, Roche Farma, Amgen, Novartis, and Pfizer. R. N. has also received honoraria for speaking in conferences sponsored by Novo Nordisk, Takeda, Grifols, Roche, Pfizer, Octapharma, CSL-Behring and Sobi.

### References

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Hemofilia. [Online](#) Accessed May 8, 2019.
- Grupo de hemostasia y trombosis: Guía asistencial de hemofilia en Castilla y León. [Online](#) Accessed May 8, 2019.
- Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: an epidemiological update. *Haemophilia*. 2018;24(3):e136-e139. [CrossRef PubMed](#)
- Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO). [Online](#) Accessed June 3, 2020.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII. [Online](#) (2019). Accessed June 20, 2019.
- López-Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez-Román MT, et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):872-895. [CrossRef PubMed](#)
- Villarrubia R, Oyagüez I, Álvarez-Román MT, Mingot-Castellano ME, Parra R, Casado MA. Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate vs. on-demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors, in Spain. *Haemophilia*. 2015;21(3):320-329. [CrossRef PubMed](#)
- Mingot-Castellano ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol*. 2016;96(5):461-474. [CrossRef PubMed](#)
- Leissinger CA. Prevention of bleeds in hemophilia patients with inhibitors: emerging data and clinical direction. *Am J Hematol*. 2004;77(2):187-193. [CrossRef PubMed](#)
- Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, et al; UK Haemophilia Centre Directors Organisation. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Thromb Haemost*. 1998;79(4):762-766. [CrossRef PubMed](#)
- Leissinger C, Cooper DL, Solem CT; HTRS Investigators. Assessing the impact of age, race, ethnicity and inhibitor status on functional limitations of patients with severe and moderately severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011;17(6):884-889. [CrossRef PubMed](#)
- Walsh CE, Soucie JM, Miller CH; United States Hemophilia Treatment Center Network. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol*. 2015;90(5):400-405. [CrossRef PubMed](#)
- European Medicines Agency (EMA). First-in-class medicine to prevent bleeding in haemophilia A patients with inhibitors. [Online](#) Accessed March 12, 2020.
- European Medicine Agency: Hemlibra. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Online](#) Accessed June 25, 2019.
- Álvarez-Román MT, Cuervo-Arango I, Pérez-Santamarina R, et al. Determining the value contribution of emicizumab (Hemlibra®) for the prophylaxis of haemophilia A with inhibitors in Spain by multi-criteria decision analysis. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019;1-8. [CrossRef](#)
- Skinner M. Emicizumab prophylaxis improves long-term health-related quality of life (HRQoL) in Persons with Haemophilia A (PwHA) with and without inhibitors: update from the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. [Online](#) Accessed February 25, 2020.
- Jiménez-Yuste V, Álvarez Román MT, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirín N, Mareque M, Oyagüez I. Análisis de costes del tratamiento para pacientes con hemofilia A con inhibidor en España. *PharmacoEcon Span Res Artic*. 2018;15(1-4):25-34. [CrossRef](#)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): CIMA. Feiba 25 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Online](#) Accessed May 28, 2019.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): CIMA. NovoSeven. [Online](#) Accessed November 6, 2019.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818. [CrossRef PubMed](#)
- Young G, Oldenburg J, Liesner R, et al. HAVEN 2: efficacy, safety and pharmacokinetics of once-weekly prophylactic emicizumab (ACE910) in pediatric patients (<12 years) with hemophilia A with inhibitors: interim analysis of single-arm, multicenter, open-label, phase 3 study. *American Society of Hematology. 60th ASH Annual Meeting and Exposition*; 2018 Dec 1; San Diego, California.
- Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU, et al. Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: a prospective, multi-centre, non-interventional study. *Haemophilia*. 2018;24(6):921-929. [CrossRef PubMed](#)
- Dimichele D, Négrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia*. 2006 Jul;12(4):352-362. [CrossRef PubMed](#)
- National Statistics Institute. Working market. [Online](#) Accessed November 4, 2019.
- Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15(3):665-675. [CrossRef PubMed](#)
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Bot Plus 2.0 Base de Datos de Medicamentos. [Online](#) Accessed February 27, 2019.
- Ministerio de Sanidad: Listado de Medicamentos afectados por las deducciones del RD 8/2010. [Online](#) Accessed February 27, 2019.



28. Median value of the unit costs for Autonomous Communities (2019).
29. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. [Online](#) Accessed August 29, 2019.
30. Bastida JL, Linertová R, Aguilar PS, Hens Pérez M, Posada de la Paz M, Oliva Moreno J. Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España. IMSERSO. 114 (2012). [Online](#) Accessed March 5, 2020.
31. van den Berg B, Brouwer WBF, Koopmanschap MA. Economic valuation of informal care. An overview of methods and applications. *Eur J Health Econ.* 2004;5(1):36-45. [CrossRef PubMed](#)
32. Zhou Z-Y, Hay JW. Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2012;34(2):434-445. [CrossRef PubMed](#)
33. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):106. [CrossRef PubMed](#)
34. Oak B, Nambiar S, Springs S, Egale T. A comparison of prophylactic versus on-demand treatment regimens of coagulation factor VIII for bleeding and joint outcomes in Hemophilia A patients without inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2018;21:S247. [CrossRef](#)
35. Nugent D, O'Mahony B, Dolan G; International Haemophilia Access Strategy Council. Value of prophylaxis vs on-demand treatment: application of a value framework in hemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(5):755-765. [CrossRef PubMed](#)
36. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(7):567-576. [CrossRef PubMed](#)
37. Earnshaw SR, Graham CN, McDade CL, Spears JB, Kessler CM. Factor VIII alloantibody inhibitors: cost analysis of immune tolerance induction vs. prophylaxis and on-demand with bypass treatment. *Haemophilia.* 2015;21(3):310-319. [CrossRef PubMed](#)
38. Cortesi PA, Castaman G, Trifirò G, et al. Cost-effectiveness and budget impact of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors. *Thromb Haemost.* 2020;120(2):216-228. [CrossRef PubMed](#)
39. Patel AM, Corman SL, Chaplin S, Raimundo K, Sidonio RF. Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia a receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *J Med Econ.* 2019;22(12):1328-1337. [CrossRef PubMed](#)

# Cost-effectiveness analysis of caplacizumab in the new standard of care of immune thrombotic thrombocytopenic purpura in Italy

Giovanni Di Minno<sup>1</sup>, Roberto Ravasio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Reference Center for Coagulation Disorders, Federico II University Hospital, Naples - Italy

<sup>2</sup>HEOR and RWE Lead, Market Access Provider, Milan - Italy

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the cost-effectiveness analysis (CEA) of caplacizumab in combination with plasmapheresis (plasma exchange, PEX) and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression in the treatment of acute episodes of immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP).

**Methods:** A Markov model was used to conduct the CEA from the perspective of the hospital, over a lifetime horizon. Clinical data were derived from HERCULES trial and a systematic literature review. Economic input included direct costs only. Utility and disutility values were obtained from literature. Data on healthcare resources and costs were retrieved from HERCULES trial, literature, TTP guidelines and Italian tariffs. A sensitivity analysis was conducted. The cost-effectiveness probability was tested for several options of discount levels considering a suggested willingness to pay (WTP) threshold of €60,000 in Italy.

**Results:** The use of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression is associated with a positive difference in survival of 3.27 life years (24.53 vs. 21.26) and in quality of life of 3.06 quality-adjusted life years (QALY; 22.01 vs. 18.96) when compared to PEX and immunosuppression. Caplacizumab leads to an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per life year of €41,653 and an ICER per QALY of €44,572. For the suggested WTP threshold, the probability of caplacizumab being cost-effective is 82.4% (no discount), 92.8% (15% discount), 95.3% (20% discount), 96.9% (25% discount) and 98.2% (30% discount).

**Conclusions:** Caplacizumab in addition to PEX and immunosuppression is cost-effective, allowing the hospital to achieve greater efficiency in managing the burden of a life-threatening disease such as iTTP.

**Keywords:** Caplacizumab, Cost-effectiveness, Hospital, Immune thrombotic thrombocytopenic purpura, Orphan drug, Rare blood disorders

## Introduction

Immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP), also called autoimmune thrombocytopenia, is a thrombotic microangiopathy characterised by a low incidence (2-6/1,000,000 inhabitants) and an average age of about 40 years with a greater female prevalence (over 70%) (1,2).

The diagnosis of iTTP is essential as, if not treated, it results in a mortality rate of 90%; for this reason, the

diagnosis of iTTP should always be treated as a medical emergency.

iTTP is the most common form of thrombotic thrombocytopenic purpura (95% of cases) (3) and is characterised by antibodies, typically IgG, against the enzyme ADAMTS13 (*the 13th member of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13*), responsible for the von Willebrand factor (vWF) degradation process in its 'ultralarge' (ULVWF) form (4,5). The enzyme deficiency resulting from this results in the formation of large, potentially occlusive thrombi at the terminal arterioles and capillaries of different organs (heart, pancreas, kidneys, adrenal glands, brain, spleen and liver) (6). All of this can cause anaemia, thrombocytopenia, tissue ischaemia (kidneys, liver, heart and others), organ dysfunction and acute ischaemic events that can lead to major thromboembolic events and/or premature death (7-13).

An Italian study showed that, in patients with iTTP, the presence of neurological disorders persists even years after the acute phase (14). During the remission phase, the study

**Received:** October 17, 2020

**Accepted:** March 6, 2021

**Published online:** April 2, 2021

### Corresponding author:

Roberto Ravasio  
Market Access Provider Srl  
Via Vincenzo Monti 3  
20123 Milan - Italy  
ravasio@maprovider.com



showed significant damage in memory domains compared to the general population (14). In addition to neurological and cognitive problems, the study also detected anxiety and depression (14). A further study showed the negative effect of iTTP on Health-Related Quality of Life (HR-QoL) (15).

Although plasmapheresis (plasma exchange, PEX) and immunosuppression have improved the clinical outcomes of patients with iTTP, the probability of irreversible organ damage and mortality remains significant (20%, with a median time to death of 9 days [range 4-14 days]) (13). According to data from the English registry, approximately half of deaths occur in the first 24 hours (especially in women) (16). In addition, subjects may experience, in 30%-50% of cases, an exacerbation of the disease (platelet count  $<150,000/\text{mm}^3$  for three consecutive days, if a new acute thrombotic episode occurs in the first 30 days after the end of PEX) (13).

Caplacizumab is a bivalent humanised nanobody of 28 kD, consisting of two identical humanised structural elements (PMP12A2hum1), linked together by a linker consisting of a triplet of alanine. Caplacizumab acts against the A1 domain of vWF, inhibiting the interaction between the latter and platelets (13).

The efficacy and safety of caplacizumab have been investigated due to a clinical trial programme that included the phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre HERCULES registration study (17). Compared to those treated with PEX and immunosuppression, patients who received caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression achieved a faster resolution of the acute episode of iTTP (17). Specifically, 95% of patients in the group treated with caplacizumab recorded a normalisation of platelet count ( $\geq 150,000/\text{mm}^3$ ) on the fifth day of treatment (primary endpoint of the study), compared to 77% of patients treated with PEX and immunosuppression (17). In addition to the lesser time required to normalise the platelet count, the probability of death following an acute episode of iTTP was significantly reduced and exacerbations and the possibility of a severe thromboembolic event decreased (17-19). Caplacizumab prevents refractory treatment by protecting vital organs from vascular damage, as demonstrated by a faster normalisation of the indicators of such damage (17-19). Caplacizumab reduces the volume ( $21.3 \pm 1.6$  vs.  $35.9 \pm 4.2$ , equal to a 41% reduction) and the duration ( $5.8 \pm 0.5$  vs.  $9.4 \pm 0.8$ , equal to a 38% reduction in plasmapheresis) and the number of days spent in intensive care ( $3.4 \pm 0.4$  vs.  $9.7 \pm 2.1$ , equal to a 65% reduction) or in ordinary hospitalisation ( $9.9 \pm 0.7$  vs.  $14.4 \pm 1.2$ , equal to a 31% reduction) compared to therapy with PEX and immunosuppression alone, with a clear saving of healthcare resources and a reduction in the risk of overexposure to infections (17-19).

Caplacizumab, by virtue of the efficacy data and a favourable safety profile (which allows its use during the entire phase of disease activity and suggests its use as early as possible during disease episodes) (17-19), has been included by AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco [Italian Medicines Agency]) in the list of innovative drugs that must be made immediately available to clients, even without formal inclusion in regional hospital treatment manuals (they have not been, furthermore, neither registry nor web-based therapeutic plan) (20).

In light of the greater efficacy shown by the results of the HERCULES study (17) and the constant need of *decision-makers* to estimate the value of new therapies, this analysis was conducted with the aim of determining, from the hospital's perspective, the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression, compared to PEX and immunosuppression in the treatment of acute episodes of iTTP.

## Methods

### Introduction

To conduct the Cost-Effectiveness Analysis (CEA) an ad hoc Markov model was developed, able to simulate the clinical course of a patient with an acute episode of iTTP. This type of model is adopted if, for the purposes of the analysis, it is necessary to represent a succession of health states and if each of them can manifest again over time (21). As with each decision-making model, the Markov model, in addition to integrating the data from the reference clinical study with those from other sources (e.g. epidemiological analyses and/or economic analyses), makes it possible to extend the observation period beyond that (usually short) covered by the clinical study (21). It therefore has the function of replicating the possible paths that can be followed after a certain index event, over a period of time (e.g. 1 year, 5 years or lifetime), divided into units of time called 'cycles', of the duration, for example, of a quarter or 1 year (21). With the beginning of each cycle, there may be a transition of the patient to a different state of health, or the patient may remain in the same state of health (21).

The CEA has made it possible to compare the clinical consequences (simple survival, Life Years [LY], or weighted for the quality of life (QoL), Quality-Adjusted Life Years [QALY]) and economic consequences (direct healthcare costs) of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression in the treatment of acute episodes of iTTP. The adoption of the CEA is considered adequate when it is assumed that a new healthcare technology may have a positive impact on the survival and/or QoL of patients compared to the available alternatives. The CEA was conducted from the hospital's perspective. Only direct healthcare costs were considered, such as acquisition of comparator therapies, management of the acute episode of iTTP, management of adverse events associated with the acute episode of iTTP and remission. The CEA results are presented in terms of incremental cost per year of life (LY) gained and incremental cost per year of life corrected for the quality (QALY) gained. Finally, in accordance with the recommendations of the Italian Health Economics Association (Associazione Italiana di Economia Sanitaria [AIIES]), costs and benefits that occur beyond the year were discounted by applying a discount of 3.0% (22). The costs were valued with reference to the year 2020.

### Structure of the Markov model

The patient enters the model following diagnosis of confirmed iTTP based on ADAMTS13 levels  $<10\%$ , with the





presence of antibodies against ADAMSTS13. Please note that, although the treatment of an episode of iTTP should not be delayed, the ADAMSTS13 test results are important to continue the treatment started. The logical-formal structure of the Markov model provides for a first acute phase and a subsequent remission phase, each characterised by four mutually exclusive health states that allow to describe the natural course of the disease and its main implications (Fig. 1). The eight health conditions present in the model are:

- (acute phase) without neurological or cardiac condition (NoNC);
- (acute phase) with acute myocardial infarction event (aMI);
- (acute phase) with acute stroke event (aStroke);
- (acute phase) death due to iTTP;
- (remission phase) without neurological or cardiac condition (NoNC);
- (remission phase) chronic condition post myocardial infarction (cMI);
- (remission phase) chronic post-stroke (cStroke) condition;
- (remission phase) death related or not to iTTP.

The model follows the patient treated over time with caplacizumab combined with PEX and immunosuppression or with PEX and immunosuppression. An average age of onset of the acute episode of iTTP was considered to be 37 years (23) and a female prevalence of 69% (17). The patient, free from previous chronic conditions, enters the model (acute phase) following hospitalisation for an acute episode of iTTP (index event). In this acute phase (first cycle), the patient, due to the episode, may experience absence (NoNC) or presence of a cardiac (infarction, aMI) or neurological (stroke, aStroke) event or death (Fig. 1). In the subsequent remission phase, the patient passes into the corresponding four remission health states following absence (NoNC) or presence of a cardiac (cMI) or neurological (cStroke) event (Fig. 1). In the remission phase, the patient may meet death due to causes related or not related to the acute episode of iTTP (Fig. 1).

With the objective of identifying the most important differences expressed in terms of both clinical outcome and treatment costs for the two therapeutic options, a timeframe lifetime (24), characterised by 90-day (3-month) cycles, was

considered sufficient to capture the acute episode of iTTP and its natural course (17).

The differentiation between acute (aMI, aStroke) and chronic (cMI, cStroke) states allows the model to forecast the long-term consequences of acute episodes of iTTP, that is, the whether the presence of an acute event such as aMI or aStroke may affect mortality in the remission phase. Finally, the model included other acute events that may occur during the treatment of the acute episode of iTTP, such as complications during plasmapheresis, severe treatment-related bleeding, pulmonary embolism and deep vein thrombosis.

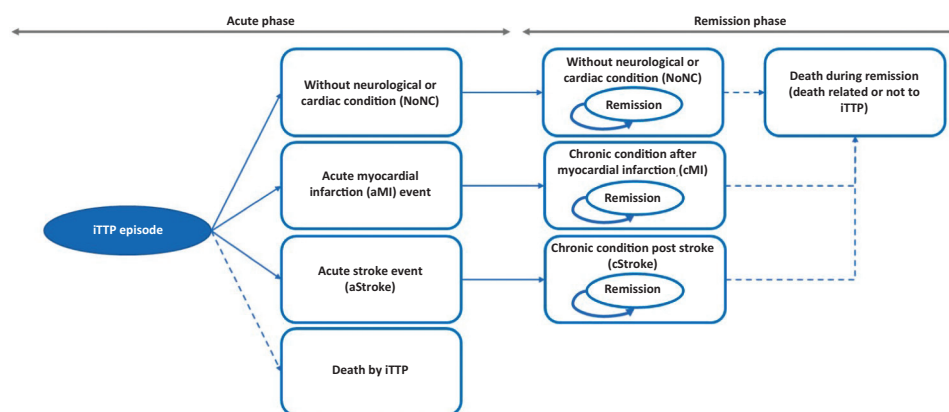
Finally, it was assumed that there is no difference in the results for a patient, if characterised by a previous episode of iTTP.

**Clinical data**

The decision-making model was populated using data of efficacy, mortality and morbidity (myocardial infarction, stroke and exacerbation), of complications (pulmonary embolism and deep vein thrombosis), of adverse events (infections during plasmapheresis and severe treatment-related bleeding) and of healthcare consumption associated with the two treatment options collected by the HERCULES study (17) and a systematic literature review (25).

In the HERCULES study, 145 patients with a diagnosis of iTTP were enrolled, 72 of whom were treated with caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression and 73 with placebo in combination with PEX and immunosuppression. The clinical characteristics of the two groups were well balanced at enrolment. The primary endpoint of the study was the time to platelet count normalisation, defined as the time span from the first intravenous administration of caplacizumab or placebo to platelet count normalisation (i.e. a platelet count at least >150,000 mm<sup>3</sup>), followed by discontinuation of plasmapheresis within the next 5 days; 95% of patients in the caplacizumab group had platelet count normalisation (≥150,000/mm<sup>3</sup>) on the fifth day of treatment compared with 77% of patients treated with placebo in combination with PEX and immunosuppression (*hazard ratio* 1.55, 95% confidence interval [CI]: 1.09-2.19; *p* = 0.01).

The time to platelet count normalisation was analysed using a parametric regression model of Weibull (26), whose main parameters are reported in Table I. The systematic



**Fig. 1** - Structure of the decision-making model.



**TABLE I** - Parameters of the Weibull parametric regression model applied to the time to normalisation of the platelet count

| Time to platelet count normalisation | Responder to treatment    |  |
|--------------------------------------|---------------------------|--|
|                                      | PEX and immunosuppression | Caplacizumab + PEX and immunosuppression |
| <b>Weibull parameterisation</b>      |                           |  |
| Shape                                | 1.56                      | 1.56-0.27                                |
| Scale                                | 0.68                      | 0.68                                     |

review of the literature (25) included 141 studies for a total of 20,131 patients with at least one episode of iTTP. The main data show that the most important manifestation of an acute episode of both cardiac or neurological iTTP, with high probability, can lead to death or generate a negative impact on the patients' QoL. Table II shows the main efficacy data considered in the model.

### Mortality

Different mortality probabilities were considered in the model.

The first series, based on the HERCULES study and the literature review (17,25), reflects the probability that, during the acute phase, depending on the therapy administered, the patient may die due to the episode of iTTP (Tab. II). In the model, it was hypothesised that, with reference to both cohorts, in the acute phase, the manifestation of an event such as infarction or stroke does not lead to the intra-hospital death of the patient. The second series, on

the other hand, reflects the probability that a patient, during the remission phase, may die due to causes unrelated to the acute episode of iTTP. In the latter case, annual mortality due to causes unrelated to the acute episode of iTTP was derived from mortality tables of the general Italian population (ISTAT 2017) (27). Compared to the patient without a chronic neurological or cardiac condition, for the patient with a chronic post-infarction or post-stroke condition (remission phase), an additional risk of mortality was considered (Tab. III) (28,29).

**TABLE III** - Standardised annual mortality for patients with stroke or myocardial infarction

| Population  | Annual mortality | Source |
|---|------------------|--------|
| Patients in chronic condition post-chronic myocardial infarction* | 2.02%            | (28)   |
| Patients with acute myocardial infarction*                        | 2.02%            | (28)   |
| Patients in chronic post-stroke condition                         | 3.90%            | (29)   |
| Patients with acute stroke  | 3.90%            | (29)   |

\*In the absence of specific data for myocardial infarction, the data referring to chronic heart failure (28) were considered as a proxy.

### Probability of transition

Table IV shows the details of the transition probabilities associated with health states related to the acute episode of iTTP for the two treatment groups. These probabilities were determined based on efficacy data from the HERCULES study (17) and the literature review (25). For the purposes of the probabilistic analysis for the NoNC and death health states,

**TABLE II** - Summary of the data on efficacy, mortality and manifestation of other events during an acute episode of iTTP

| Efficacy parameter   | PEX and immunosuppression | Source | Relative Risk (RR) | Caplacizumab + PEX and immunosuppression | Source |
|--|---------------------------|--------|--------------------|--|--------|
| <b>Clinical response criterion</b>   |                           |        |                    |  |        |
| % of patients with exacerbation* after acute episode of iTTP                   | 36.30%                    | (25)   | 0.12               | 4.23%                                    | (17)   |
| Probability of non-fatal stroke during an acute episode of iTTP                | 4.44%                     | (25)   | 0.69               | 3.06%**                                  | (17)   |
| Probability of non-fatal myocardial infarction during an acute episode of iTTP | 4.39%                     | (25)   | 1.03               | 4.52%**                                  | (17)   |
| <b>Mortality</b>   |                           |        |                    |  |        |
| Probability of death during an acute episode of iTTP                           | 13.20%                    | (25)   | 0.00               | 0.0%**                                   | (17)   |
| <b>Other events during an acute episode of iTTP</b>                            |                           |        |                    |  |        |
| Probability of pulmonary embolism  | 0,00%                     | (17)   | NA                 | 1.41%                                    | (17)   |
| Probability of deep vein thrombosis  | 4,11                      | (17)   | 1,03               | 4.23%                                    | (17)   |
| Rate of infections per patient during plasmapheresis                           | 1,31                      | (17)   | 0,44               | 0.57                                     | (17)   |
| Rate of treatment-related serious bleeding events per patient                  | 0,00%                     | (17)   | NA                 | 0.13                                     | (17)   |

\*Exacerbation is defined as a reduction in platelet count ( $<150,000/\text{mm}^3$ ) for 3 consecutive days, if a new acute thrombotic episode occurs in the first 30 days after the end of plasmapheresis.

\*\*The data corresponding to caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression were calculated by applying the estimated RR in the HERCULES study (16) to the data reported in the table for PEX and immunosuppression.



**TABLE IV** - Probability of transition associated with state of health in the acute phase

| Treatment                                | NoNC   | aStroke | aMI   | Death  |
|--|--------|---------|-------|--------|
| PEX and immunosuppression                | 79.10% | 3.90%   | 3.80% | 13.20% |
| Caplacizumab + PEX and immunosuppression | 93.40% | 2.70%   | 3.90% | 0.00%  |

Beta distribution was considered, while, for aStroke and aMI, the lognormal distribution was considered.

### Utility

The QoL of patients was evaluated by attributing specific utility or disutility values for each state of health (Tab. V).

Each patient who enters the model, applying the estimated values for the general Italian population (calculated with the EQ-5D questionnaire) (30), was associated with a utility of 0.939 before the onset of the acute episode of iTTP. Since the HERCULES study (17) did not collect data on the QoL of treated patients and, in the literature, there are no studies that have estimated utility values for patients with an acute episode of iTTP, the model assumed that sickle cell anaemia represents a disease similar to iTTP in terms of impact on QoL, as it is also characterised by frequent hospitalisations in the acute phase.

According to an international study, the utility value for a hospitalised patient with an acute episode of sickle cell disease – measured by the EQ-5D questionnaire is 0.520 (31). The study also reported the mean utility value of 0.750 for the patient in the week following hospital discharge (31). Based on these data, in this model it was assumed that the

**TABLE V** - Utility values

| Event  | Utility/disutility value | Source     |
|--|--------------------------|------------|
| Baseline – before onset of acute episode of iTTP | 0.939                    | (30)       |
| Acute episode of iTTP                            | -0.230                   | (31)       |
| Exacerbation                                     | -0.230                   | Intake     |
| Non-fatal infarction – acute phase               | 0.786                    | (32)       |
| Stroke – acute phase                             | 0.628                    | (32)       |
| Non-fatal infarction – remission phase           | 0.880                    | (32)       |
| Stroke – remission phase                         | 0.628                    | (32)       |
| <b>Complications</b>                             |                          |            |
| Pulmonary embolism                               | -0.250                   | (33)       |
| Deep vein thrombosis                             | -0.250                   | (33)       |
| <b>Adverse events</b>                            |                          |            |
| Infections during plasmapheresis                 | -0.050                   | (25)       |
| Treatment-related severe bleeding                | -0.100                   | (25,33,34) |

difference of the two values listed above, equal to 0.230 (0.750 – 0.520), corresponds to the disutility value associated with an acute episode of iTTP or a subsequent exacerbation (Tab. V).

Finally, Table V reports the values of disutility associated with other events, such as complications (pulmonary embolism and deep vein thrombosis) or adverse events (infections during plasmapheresis and treatment-related severe bleeding), which may occur during an acute episode of iTTP, and those of utility, associated with non-fatal infarction and stroke in the acute and chronic phase (25,32-34).

### Resources consumed and unit costs

In the basic case, a cost of €3,867.86 for a 10 mg vial of caplacizumab was considered. This cost reflects the ex-factory price net of mandatory legal reductions and gross of further agreed discounts. Based on the dosage regimen (10 mg/day) and the duration of treatment adopted in the model (35 days) (17), the average cost of caplacizumab for an acute episode of iTTP was calculated.

Excluding the cost of caplacizumab, Table VI shows the total costs of managing the acute episode of iTTP for the two treatment groups. These costs were calculated by multiplying the average consumption of each healthcare resource by its unit cost. The average consumption of healthcare resources was calculated based on the indications of the HERCULES study (17,35) and, when necessary, supplementing with the thrombotic thrombocytopenic purpura guidelines (16), while the unit costs were obtained from the available literature and, in the absence of the latter, from the reimbursement fees currently in force in Italy, as a *proxy* for hospital costs. Specifically, the days spent by the patient in intensive care were valued based on the results of a national study that estimated the costs of hospitalisation in intensive care (36), while the days spent by the patient in ordinary care were valued based on the indications of the report on hospitalisation activity (hospital discharge records [schede di dimissione ospedaliera – SDO]) 2018 (37) (Tab. VI). In this second case, the unit cost was estimated by dividing the total expenditure (€20,452,619) associated with hospitalisations associated with diagnosis-related groups (DRG) 397 (coagulation disorders) by the related days of hospitalisation (53,247), considering DRG 397 as a *proxy* for hospitalisation for an acute episode of iTTP.

Since there are no specific standard hospital costs, plasmapheresis was instead valued using the rate established for the provision of outpatient services identified by code 99.71 (therapeutic plasmapheresis) (38). The molecular and biochemical diagnosis of acquired thrombocytopenic purpura is performed by performing the ADAMTS13 test valued, in the absence of a standard cost, with a fee of €78.90 (code 90.72.F ADAMTS13 protease activity) (39). The haematology visit was valorised using the general visit fee as a *proxy* (code 89.7) (38).

The therapies with folic acid (in support of plasmapheresis) and immunosuppression with corticosteroids (methylprednisolone) were valued using the relative price to the public (40,41).

**TABLE VI** - Cost of management of the acute episode of iTTP

| Resource used  | Unit cost      | PEX and immunosuppression |                  | Caplacizumab + PEX and immunosuppression |                  |
|--|----------------|---------------------------|------------------|--|------------------|
|  |                | Frequency                 | Total cost       | Frequency                                | Total cost       |
| Intensive care (days)                                      | €1,108.00 (36) | 2.7 (16.33)               | €2,991.60        | 1.34 (16.33)                             | €1,484.72        |
| Hospitalisation (days)                                     | €384.11 (37)   | 8.1 (16.33)               | €3,111.29        | 8.2 (16.33)                              | €3,149.70        |
| Daily plasmapheresis (days)                                | €438.99 (38)   | 6.5 (16.33)               | €2,853.44        | 5.5 (16.33)                              | €2,414.45        |
| Additional plasmapheresis (days)                           | €438.99 (38)   | 0.1 (16.33)               | €43.90           | 0.1 (16.33)                              | €43.90           |
| ADAMTS13 test  | €78.90 (39)    | 4.0*                      | €315.60          | 4.0*                                     | €315.60          |
| Haematology specialist visit                               | €20.66 (38)    | 2.0*                      | €41.32           | 2.0*                                     | €41.32           |
| Treatment with folic acid 5 mg daily during plasmapheresis | €0.09 (40)     | 0.3 (34)                  | €0.03            | 0.3 (34)                                 | €0.02            |
| Immunosuppressive therapy                                  | €35.54 (41)    | 3.0 (34)                  | €106.62          | 3.0 (34)                                 | €106.62          |
| <b>Total cost</b>  |                |                           | <b>€9,463.79</b> |  | <b>€7,556.33</b> |

\*The test is performed four times during the acute episode of iTTP. Two of the four tests are usually performed when the patient has already been discharged from the hospital, then they are performed during a specialist visit by the haematologist.

Since the adverse events associated with the acute episode of iTTP, as well as stroke and myocardial infarction in the acute phase, occur during hospitalisation, no cost was considered in the model because, in fact, it was already valued within the days spent in ordinary regimen and/or in intensive care.

The management cost of the remission phase (€49.77) is the same for both treatment groups and was considered constant over time. This cost, regardless of the state of health associated with the patient in the remission phase, involves the performance of the ADAMTS13 test and the haematological visit every 6 months. Considering the 3-month model cycle length, a frequency of 0.5 was considered for both performances.

### Sensitivity analysis

In order to assess the robustness of the decision-making model in response to deviations that in reality could occur with respect to the basic values of the parameters used (as sample estimates), a *deterministic sensitivity analysis* (DSA), a *probabilistic sensitivity analysis* (PSA) and a scenario analysis were conducted. Specifically, with regard to the DSA (one-way sensitivity analysis), the following parameters were sequentially varied, using, when possible, the respective confidence interval or, alternatively, assuming a variation of  $\pm 20\%$ :

- patients with exacerbation – PEX and immunosuppression (95% CI: 26.0%-47.3%; Beta distribution);
- patients with exacerbation – caplacizumab + PEX and immunosuppression (95% CI: 0.9%-9.9%; Beta distribution);
- probability of death due to an episode of iTTP – PEX and immunosuppression (95% CI: 9.6%-17.3%; Beta distribution);
- cost of an acute episode of iTTP – PEX and immunosuppression (change  $\pm 20\%$ : €9,463.79 – €11,356.55; Gamma distribution);

- cost of an acute iTTP episode – caplacizumab + PEX and immunosuppression (change  $\pm 20\%$ : €6,045.06 – €9,067.60; Gamma distribution);
- cost of exacerbation without re-hospitalisation – PEX and immunosuppression (change  $\pm 20\%$ : €5,212.01 – €7,818.02; Gamma distribution);
- cost of exacerbation without re-hospitalisation – caplacizumab + PEX and immunosuppression (change  $\pm 20\%$ : €3,832.59 – €5,748.89; Gamma distribution);
- cost of exacerbation with re-hospitalisation – PEX and immunosuppression (change  $\pm 20\%$ : €5,212.01 – €7,818.02; Gamma distribution);
- cost of remission (3 months) – PEX and immunosuppression reaction (change  $\pm 20\%$ : €36.23 – €65.45; Gamma distribution);
- cost of remission (3 months) – caplacizumab + PEX and immunosuppression (change  $\pm 20\%$ : €36.23 – €65.45; Gamma distribution);
- probability of stroke during an acute iTTP episode (excluding death) – RR HERCULES (95% CI: 0.50-0.91; Gamma distribution);
- probability of infarction during an acute iTTP episode (excluding death) – RR HERCULES (95% CI: 0.75-1.35; Gamma distribution).

In addition to these parameters, the impact of the change in the discount applied to benefits and costs was also evaluated; specifically, two alternative scenarios were evaluated for the basic case: in the first case no discount was applied (0%), while, in the second case, benefits and costs were discounted by applying a 5% discount.

With regard to the PSA, however, 2,000 iterations of the model were performed, each time making the values of the parameters simultaneously and randomly vary according to the probability distributions assigned to them and recalculating the results. The PSA product was therefore presented in the forms of the acceptability surface of the ICER (*cost-effectiveness plane*) and the acceptability curve of the ICER



**TABLE VII** - Results of the incremental cost-effectiveness analysis

| Parameters   | Caplacizumab + PEX and immunosuppression | PEX and immunosuppression | Incremental change |
|--|--|---------------------------|--------------------|
| <b>Outcomes</b>  |  |                           |                    |
| Life years (LY)  | 24.53                                    | 21.26                     | 3.27               |
| Quality Adjusted Life Years (QALY)   | 22.01                                    | 18.96                     | 3.06               |
| <b>Direct costs (€)</b>  |  |                           |                    |
| Caplacizumab   | €139,540                                 | €0                        | €139,540           |
| iTTP Management  | €12,553                                  | €15,924                   | -€3,372            |
| TOTAL direct costs   | €152,093                                 | €15,924                   | €136,169           |
| <b>Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)</b>   |  |                           |                    |
| <b>ICER (Caplacizumab + PEX and immunosuppression vs PEX and immunosuppression) (costs/LY)</b>   |  | <b>€41,653</b>            |                    |
| <b>ICER (Caplacizumab + PEX and immunosuppression vs PEX and immunosuppression) (costs/QALY)</b> |  | <b>€44,572</b>            |                    |

(Cost-Effectiveness Acceptability Curve). The acceptability surface area of the ICER shows the dispersion of the 2,000 results of the iterations, each according to the respective incremental changes in benefit (QALY) and cost of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression. The acceptability curve of the ICER, still based on the 2,000 iterations, indicates (as a percentage) the frequencies with which the ICER (ratio between the incremental variation of the cost and the incremental variation of the benefit of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression) is less than a certain threshold value, or provides the probability that, for a given threshold value, the treatment is cost-effective.

Finally, given that the one considered in the base case may not reflect the current transfer price of caplacizumab since additional discounts may be applied to healthcare facilities, a scenario analysis was conducted to assess the impact of different discount percentages on the price of caplacizumab on the calculation of the ICER for QALY. Since no specific information is available, four alternative scenarios of additional discount (15%, 20%, 25% or 30%) of the base price of caplacizumab were proposed, assuming that the actual transfer price of the latter could fall within this variation.

## Results

### Incremental cost-effectiveness analysis

Overall, compared to PEX and immunosuppression, treatment with caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression would result in an increase in survival of 3.27 years and an increase in survival adjusted for QoL of 3.06 QALY. The addition of caplacizumab to PEX and immunosuppression would result in an increase in the costs of pharmacological treatment (€136,169), which, in part, would be compensated by the reduction in the costs of disease management (-€3,372) and the improvement in life expectancy

and/or QoL. These values would result in an incremental cost per year of life gained of €41,653 and an incremental cost per QALY earned of €44,572 (Tab. VII).

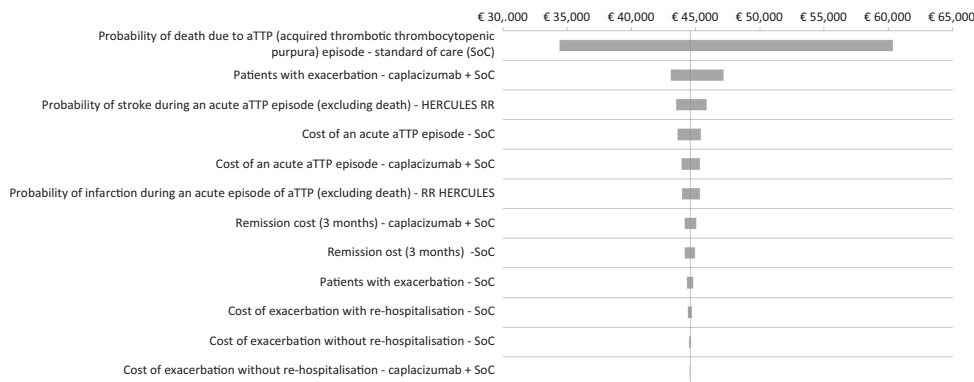
In Italy, there are no defined acceptability thresholds for orphan drugs to which the ICERs estimated here can relate. However, several Italian publications report as a plausible threshold of acceptability a value of €60,000 per QALY gained (42-44). Therefore, if we compare this threshold value with the ICER for QALY estimated here, it can be considered that caplacizumab, in addition to PEX and immunosuppression, is a cost-effective therapeutic option.

### Sensitivity analysis

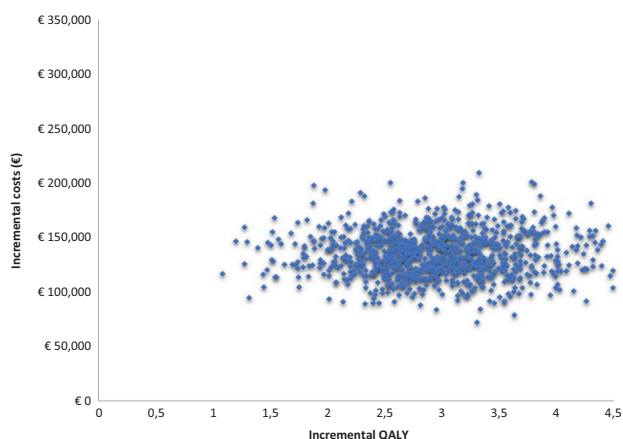
The results of the DSA show how the probability of death due to an acute episode of iTTP (PEX and immunosuppression), the probability of exacerbation (caplacizumab + PEX and immunosuppression), the probability of stroke during an acute episode of iTTP and the cost of an acute episode of iTTP (PEX and immunosuppression) constitute the main drivers of incremental CEA (Fig. 2). The tornado diagram shows the impact range determined by the main variables on the ICER of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression (Fig. 2).

By applying a discount of 0% to benefits and costs, the model estimates an ICER for LY and one for QALY of €21,962 and €23,924, respectively. By applying a 5% discount, on the other hand, the ICER for LY would be €57,709, while the one for QALY would be €61,194.

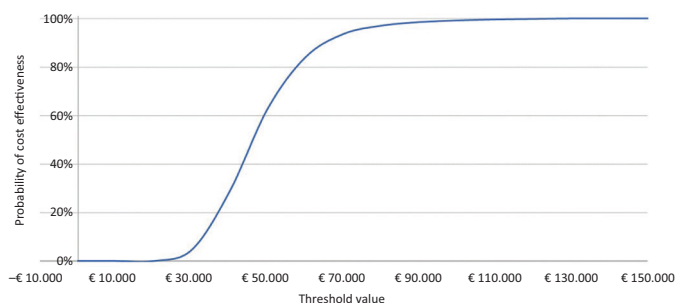
With regard to PSA, on the other hand, the acceptability surface of the ICER shows how the entire dispersion of the 2,000 iterations is enclosed in the first quadrant (Fig. 3). Again on the basis of the 2,000 iterations, Figure 4 (acceptability curve of the ICER of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression) indicates that the probability that the ICER of caplacizumab – in combination with PEX and immunosuppression



**Fig. 2** - Tornado diagram: deterministic sensitivity analysis.



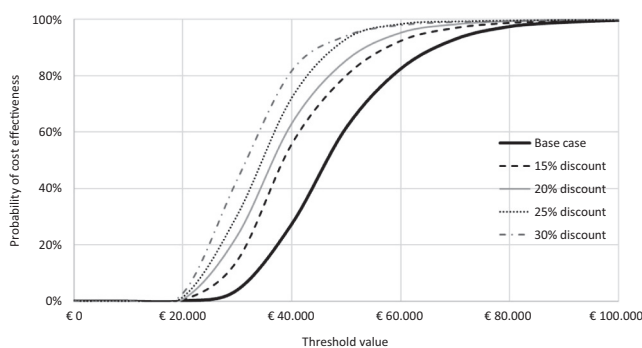
**Fig. 3** - Acceptability surface area of the incremental cost-effectiveness ratio of caplacizumab in combination with plasma exchange (PEX) and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression.



**Fig. 4** - Acceptability curve of the incremental cost-effectiveness ratio of caplacizumab in combination with plasma exchange (PEX) and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression.

compared to PEX and immunosuppression – is less than a threshold value of €60,000 would be 84.2%.

Figure 5 and Table VII show the results of the scenario analysis. With a further discount of 15% of the price of caplacizumab, the probability that the ICER for QALY of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression is less than a



**Fig. 5** - Scenario analysis: acceptability curve of the incremental cost-effectiveness ratio of caplacizumab in combination with plasma exchange (PEX) and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression.

threshold value of €60,000 would be 92.8%. This probability would rise to 95.3%, 96.9% and 98.2% compared to a corresponding discount of 20%, 25% or 30% (Fig. 5). By virtue of the different discount levels hypothesised, the ICER for QALY of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression would decrease by up to €30,869 (Tab. VIII).

**Discussion and conclusions**

The availability of caplacizumab in addition to PEX and immunosuppression allows treated patients to achieve a faster resolution of the acute episode of iTTP compared to those treated with PEX and immunosuppression (17-19).

**TABLE VIII** - Results of the scenario analysis

| Parameters            | ICER for QALY | Δ vs base case |
|-----------------------|---------------|----------------|
| Base case             | €44,572       |                |
| Discount scenario 15% | €37,721       | -€6,851        |
| Discount scenario 20% | €35,437       | -€9,135        |
| Discount scenario 25% | €33,153       | -€11,419       |
| Discount scenario 30% | €30,869       | -€14,419       |

ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = quality-adjusted life years.



In view of this clinical advantage, the addition of caplacizumab to PEX and immunosuppression, however, raises the aspect of the sustainability of the related treatment cost to the SSN (servizio sanitario nazionale [national healthcare service]), which leads to the need to assess its acceptability through CEA. The need, therefore, to evaluate a new treatment over a time horizon suitable to collect the main benefits and costs results in an opportunity to perfect the economic analysis by extending it over a *lifetime period*, which, in turn, is abated, however, with the short duration of clinical studies. This justified, in this context, the use of a Markov model that, thanks to a simple representation of the clinical pathway of the patient with an acute episode of iTTP, made it possible to evaluate, over a *lifetime period*, the ICER of caplacizumab in addition to PEX and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression.

As occurs whenever a decision-making model is used, the results of the analysis remain linked to certain areas of uncertainty. In this study, this uncertainty has several reasons, first and foremost the fact that not all efficacy comparisons between the two treatment regimens are related to a single study. The efficacy data of caplacizumab in combination with PEX and immunosuppression compared to PEX and immunosuppression are, in fact, extrapolated from the HERCULES study (17) and from a systematic review of the literature (25). In partial justification of the above, it should be noted that the use of different bibliographic sources represents a necessary 'evil' for the population of a decision-making model, particularly over a *lifetime* time horizon. A second aspect concerns the utility coefficients in question. In the model, not having any data, in order to estimate the disutility values associated with the manifestation of the acute episode of iTTP, the literature for sickle cell disease has been used, considering the impact on the QoL of the latter similar to that of iTTP due to frequent hospitalisations in the acute phase. A third aspect concerns the assumption that a previous acute episode of iTTP does not lead to differences in terms of effectiveness and costs compared to a first episode. A fourth aspect is, on the other hand, related to the assumption that, for both cohorts, in the acute phase, the occurrence of an event such as a heart attack or stroke does not lead to the intra-hospital death of the patient, not fully reflecting what could happen in clinical practice. Given that the probability of stroke or infarction is slightly lower for the group of patients treated with caplacizumab, it is believed that any such bias cannot significantly influence the outcome of the base case. Finally, the last aspect is the use, in some cases, of a *proxy* for the enhancement of healthcare consumption, as occurred, for example, for the haematological visit or for hospitalisation days.

In order to eliminate any uncertainty linked to the parameters adopted and the assumptions made, a DSA and PSA were conducted which, overall, confirmed the robustness of the results of the base case. In particular, the DSA showed that the probability of death for an acute episode of iTTP associated with the group treated with PEX and immunosuppression is the main driver of the incremental CEA, while the acceptability curve of the ICER for QALY, derived from PSA, showed a probability of 84.2% that caplacizumab in addition

to PEX and immunosuppression is cost-effective compared to PEX and immunosuppression, against an accepted threshold of €60,000 (42-44).

It would also be good practice to discuss the results of a study by comparing them with those already published. Unfortunately, at the time of drafting this manuscript, no pharmacoeconomic evaluations of caplacizumab are present in the literature on the treatment of an acute episode of iTTP to be used for this purpose.

In light of what is reported here, we believe it is possible to state that the addition of caplacizumab to PEX and immunosuppression is a valid alternative to the treatment options currently available for the management of an acute episode of iTTP, an addition that would allow the hospital to achieve greater efficiency of the disease burden.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research was made possible thanks to Sanofi Genzyme.

## References

1. Osservatorio Malattie Rare (OMAR). [Online](#) (accessed December 2019).
2. Taruscio D. 17/8 – Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale. 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014). 2017. [Online](#) (accessed December 2019).
3. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008;142(5):819-826. [CrossRef PubMed](#)
4. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-2846. [CrossRef PubMed](#)
5. Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2015;2015(1):631-636. [CrossRef PubMed](#)
6. Callewaert F, Roodt J, Ulrichs H, et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;120(17):3603-3610. [CrossRef PubMed](#)
7. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost*. 2005;3(7):1432-1436. [CrossRef PubMed](#)
8. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17020. [CrossRef PubMed](#)
9. Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e210-e211. [CrossRef PubMed](#)
10. Falter T, Alber KJ, Scharrer I. Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):113-120. [CrossRef PubMed](#)
11. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1676-1682. [CrossRef PubMed](#)



12. Miller DP, Kaye JA, Shea K, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology*. 2004;15(2):208-215. [CrossRef PubMed](#)
13. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):479-484. [CrossRef PubMed](#)
14. Riva S, Mancini L, Maino A, et al. Long-term neuropsychological sequelae, emotional wellbeing and quality of life in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2020;105(7):1957-1962. [CrossRef PubMed](#)
15. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009;49(6):1092-1101. [CrossRef PubMed](#)
16. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-335. [CrossRef PubMed](#)
17. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-346. [CrossRef PubMed](#)
18. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al; TITAN Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-522. [CrossRef PubMed](#)
19. Peyvandi F, Cataland SR, Scully M, et al. Integrated efficacy results from the phase II and phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):373. [CrossRef](#)
20. Area Strategia ed Economia del Farmaco. Settore HTA ed Economia del Farmaco. Elenco dei farmaci innovativi ai sensi dell'articolo 10, comma 2, legge 8 novembre 2012, n. 189, come definito dall'art. 1 comma 1 e 2 dell'accordo Stato-Regioni del 18 novembre 2010 (Rep. Atti n. 197/CSR). Disponibile su: [Online](#) (accessed August 2020).
21. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-338. [CrossRef PubMed](#)
22. Fattore G. Proposta di Linee Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics -Ital-Res-Articles* 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
23. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2010;151(5):488-494. [CrossRef PubMed](#)
24. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices – overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force – 1. *Value Health*. 2012;15(6):796-803. [CrossRef PubMed](#)
25. Ablynx Data on file. Systematic review on the clinical burden of disease in thrombotic thrombocytopenic purpura. 2017.
26. Team RC. *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2018. [Online](#)
27. ISTAT. Istituto nazionale di statistica. Tavole di mortalità della popolazione residente: Italia, anno 2017. [Online](#)
28. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN; SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685-691. [CrossRef PubMed](#)
29. Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NA, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;309(11):1136-1144. [CrossRef PubMed](#)
30. Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health Related Quality of Life norm data of the general population in Italy: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. [Online](#)
31. Anie KA, Grocott H, White L, Dzingina M, Rogers G, Cho G. Patient self-assessment of hospital pain, mood and health related quality of life in adults with sickle cell disease. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001274. [CrossRef](#)
32. NICE Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical Guideline CD181 Appendices. July 2014. [Online](#)
33. NICE. NICE TA327. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. [Online](#)
34. NICE. NICE TA420. Ticagrelor for preventing atherothrombotic events after myocardial infarction. [Online](#)
35. Sanofi Data on file. Clinical Study Report HERCULES Study.
36. Pradelli L, Klek S, Mayer K, et al. Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):634. [CrossRef PubMed](#)
37. Rapporto sull'attività di ricovero ospedaliero SDO 2018. [Online](#) (accessed January 2018).
38. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#)
39. Tariffario Regione Veneto 2017. [Online](#)
40. Farmadati 2019. Acido Folico (DOC Generici), 5 mg, 120 CPR. Prezzo ex factory al lordo delle riduzioni di legge € 11,25.
41. Lista farmaci classe A 15-11-19 (ITALIA)SOLUMEDROL, 1 flacone IM EV 1 g + 1 flacone solv 16 ml. [Online](#)
42. Martone N, Lucioni C, Mazzi S. V. Fadda – Valutazione di costo-efficacia dei nuovi farmaci oncologici immessi sul mercato italiano – *Global & Regional Health Technol Assess* 2014;1(2):31-43. [CrossRef](#)
43. Messori A, Santarasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. *Pharmacoeconomics – Ital-Res-Articles*. 2003;5(2):53-67. [CrossRef](#)
44. Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(4):269-285. [CrossRef PubMed](#)



# Number needed to treat for interleukin inhibitors approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy

Roberto Ravasio<sup>1</sup>, Antonio Costanzo<sup>2,3</sup>, Silvia Antonelli<sup>4</sup>, Alessia Maiorino<sup>4</sup>, Serena Losi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Health Publishing & Services Srl, Milan - Italy

<sup>2</sup>Dermatology, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan - Italy

<sup>3</sup>Dermatology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan - Italy

<sup>4</sup>Eli Lilly Italia S.p.A., Sesto Fiorentino - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Interleukin (IL) inhibitors achieve greater levels of efficacy than older systemic therapies. We calculated the number needed to treat (NNT) of ixekizumab compared with other IL inhibitors approved in Italy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis.

**Methods:** The clinical efficacy was evaluated in terms of NNT, based on the results of a recent network meta-analysis (NMA) by the Cochrane Database of Systematic Reviews. The NMA investigated many systemic and biological treatments, but this analysis compared only the efficacy of the following IL inhibitors – brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab and ustekinumab – for patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Drugs were compared and ranked according to effectiveness considering the PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 90 score.

**Results:** One-hundred and forty trials (51,749 patients) were included in the NMA. Considering the proportion of patients who achieve PASI90, ixekizumab showed the lowest NNT among all comparators (ixekizumab 2.01 [2.46-3.00]; risankizumab 2.05 [2.50-3.05]; guselkumab 2.16 [2.68-3.36]; secukinumab 2.40 [2.90-3.51]; brodalumab 2.61 [3.18-3.88]; ustekinumab 3.44 [4.12-4.95]; tildrakizumab 3.10 [4.15-5.59]).

**Conclusion:** The findings show that ixekizumab is the most effective option (NNT) for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis.

**Keywords:** Interleukin inhibitor, Ixekizumab, Number needed to treat, Plaque psoriasis

## Introduction

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory disease that comprises a wide spectrum of dermatological manifestations depending on clinical features and severity of the disease (1,2). Even if the etiology of psoriasis is not fully understood, there is a connection between environmental factors and genetic susceptibility (3). In fact, some environmental factors, such as stress and infections, can trigger or exacerbate the disease (4,5).

The typical cutaneous manifestations and chronic course of psoriasis have a significant impact on patients' quality of life as psoriasis is associated with potentially invalidating psychological and social consequences (6). Moreover, in patients with severe disease there is a higher mortality risk compared to the general population (hazard ratio [HR] 1.5; 95% confidence interval [CI] 1.3-1.7) (7,8).

With a prevalence of 2.9-3.1% (7,9) and an incidence of 230-310 new cases per 100,000 persons/year (10), psoriasis is one of the most common dermatological diseases with about 1.5-2.5 million patients in Italy. The diagnosis of psoriasis is usually clinical and based mainly on the physical examination and the patient's medical history; skin biopsy is rarely needed to confirm the diagnosis (11).

There are several forms of psoriasis, although plaque psoriasis (PP) is the most common (about 80% of patients) (11-13). PP is characterized by the presence of erythematous-desquamative lesions with clear margins, mainly located on the limbs (knees and elbows), lumbosacral region and scalp (11,12), often accompanied by symptoms such as itching and pain (13,14). About 20% of patients develop moderate-to-severe PP (15,16).

**Received:** December 22, 2020

**Accepted:** March 22, 2021

**Published online:** April 15, 2021

## Corresponding author:

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services Srl  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124, Milan - Italy  
rravasio@aboutpharma.com



Different outcome measures are used to evaluate the severity of PP and the efficacy of treatment; the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is one of the most frequently used (16-18). PASI combines a quantitative (proportion of affected area for each body region) and a qualitative (presence of erythema, scaling and skin thickening) skin disease assessment.

The PASI score is measured on a scale from 0 (absence of disease) to a maximum of 72 and response to treatment is often measured in terms of percentage decrease in the PASI score, with values of 75% (PASI75), 90% (PASI90) and 100% (PASI100) usually reported in clinical trials (15,16). A PASI score >10 generally indicates moderate disease (15,16).

At present, there is no cure for PP, while several treatments can, however, provide control of symptoms of the disease.

Compared to the administration of traditional systemic therapies, the availability of new biological agents (anti-tumor necrosis factor [TNF]- $\alpha$  and interleukin [IL] inhibitors) has profoundly changed the management of moderate-to-severe PP (19). In particular, the use of IL inhibitors such as ustekinumab (IL-12/23), secukinumab (IL-17), ixekizumab (IL-17), brodalumab (IL-17), guselkumab (IL-23), tildrakizumab (IL-23) and risankizumab (IL-23) allows a substantial proportion of patients to achieve significant levels of skin clearance (19).

## Objectives

The present analysis was carried out to estimate the number needed to treat (NNT) of the IL inhibitors currently reimbursed in Italy for the treatment of moderate-to-severe PP: brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab and ustekinumab.

## Methods

### Network meta-analysis

This analysis is based on the results of a recent network meta-analysis (NMA) by the Cochrane Database of Systematic Reviews (19). NMA is a technique that synthesizes direct and indirect comparisons of interventions (i.e. drugs). The Cochrane NMA compared efficacy and safety of the principal drugs (conventional systemic therapies, small molecules, anti-TNF- $\alpha$ , IL inhibitors) used for the treatment of moderate-to-severe PP (19). Drugs were compared and ranked according to effectiveness considering the PASI90 score (20,21).

The NMA considered a total of 140 randomized controlled trials (RCTs), involving 51,749 patients (overall average age: 45 years; male: 67%). Eighty-two trials compared systemic treatments with placebo, 41 trials compared systemic treatments with systemic treatments and 17 trials compared systemic treatments with systemic treatments and placebo. Most RCTs were short term and the PASI90 scores presented in the NMA were measured from 8 to 24 weeks after patients were randomized (induction phase). In terms of reaching PASI90, anti-IL-17 (ixekizumab, secukinumab and brodalumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-23 (risankizumab, guselkumab and tildrakizumab) and anti-TNF- $\alpha$  were

significantly more effective than small molecules and conventional systemic therapies (19). At drug level, ixekizumab, secukinumab, brodalumab, risankizumab and guselkumab were significantly more effective (PASI90) than ustekinumab, adalimumab, certolizumab and etanercept (19). For the risk of serious side effects, there were no significant differences between any of the systemic treatments compared with placebo (19).

Table I lists the IL inhibitors that are currently reimbursed by the Italian National Health Service (iNHS) with their relative efficacy (PASI90) compared to placebo (19). The NMA results showed that ixekizumab was more effective than other ILs in treating moderate-to-severe PP when assessed using an outcome that required 90% improvement (PASI90).

### Number needed to treat

The concept of NNT was presented by Laupacis et al in 1988 (22). The NNT is an absolute effect measure which represents the number of patients to be treated to obtain a therapeutic benefit (responders) (22-24). The NNT corresponds to the reciprocal of the absolute risk reduction (ARR), where the ARR corresponds to the difference in the incidence of the event between the experimental (experimental event rate, EER) and control groups (control event rate, CER) (22-24), as shown in Equation [1]. In the present analysis the NNT was calculated considering the efficacy (PASI90) compared to placebo for the IL inhibitors reimbursed in Italy for the treatment of moderate-to-severe PP. In general, the NNT is the number of patients that need to be treated with one of the IL inhibitors (experimental group) compared to placebo (control group) to

**TABLE I** - Network meta-analysis: PASI90 induction phase results (19)

| Drug          | No of participants (studies) | PASI90*             |         |
|---------------|------------------------------|---------------------|---------|
|               |                              | Treatment (95% CI)  | Placebo |
| Brodalumab    | 4,109 (5 RCTs)               | 32.9% (27.3%-39.8%) | 1.5%    |
| Guselkumab    | 1,767 (5 RCTs)               | 38.8% (31.3%-47.9%) | 1.5%    |
| Ixekizumab    | 3,268 (4 RCTs)               | 42.2% (34.8%-51.2%) | 1.5%    |
| Risankizumab  | 1,476 (4 RCTs)               | 41.5% (34.3%-50.2%) | 1.5%    |
| Secukinumab   | 2,895 (8 RCTs)               | 36.0% (30.0%-43.1%) | 1.5%    |
| Tildrakizumab | 1,903 (3 RCTs)               | 25.6% (19.4%-33.8%) | 1.5%    |
| Ustekinumab   | 4,231 (9 RCTs)               | 25.8% (21.7%-30.6%) | 1.5%    |

CI = confidence interval; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; RCT = randomized controlled trial.

\*PASI90 scores presented in the NMA were measured from 8 to 24 weeks after patients were randomized (induction phase).



obtain a therapeutic benefit (achieve PASI90). It is useful to remember that the lower the NNT, the higher the effectiveness of the intervention versus the selected comparators.

$$NNT = \frac{1}{ARR} = \frac{1}{(ERR - CRR)} = \frac{1}{(PASI90_{IL} - PASI90_p)} \quad \text{Eq. [1]}$$

where IL = IL inhibitor; P = placebo.

### Sensitivity analysis

A sensitivity analysis was performed with the aim of evaluating the degree of uncertainty of the basecase NNT results (25). As the efficacy data (PASI90) estimated by the NMA (19) was used to calculate the NNT values, the uncertainty of the basecase NNT values was tested in a one-way sensitivity analysis (OWSA) according to the confidence interval efficacy data (PASI90) of each IL reported in the NMA (Tab. I). This analysis was performed to determine the impact of the efficacy data variation of the NNT values estimated in the base case.

## Results

### Number needed to treat

Referring to the PASI90 score, Figure 1 shows the NNT of the seven IL inhibitors in the induction phase of treatment. Considering the proportion of patients who achieve PASI90, ixekizumab always had the lowest NNT among all comparators.

### Sensitivity analysis

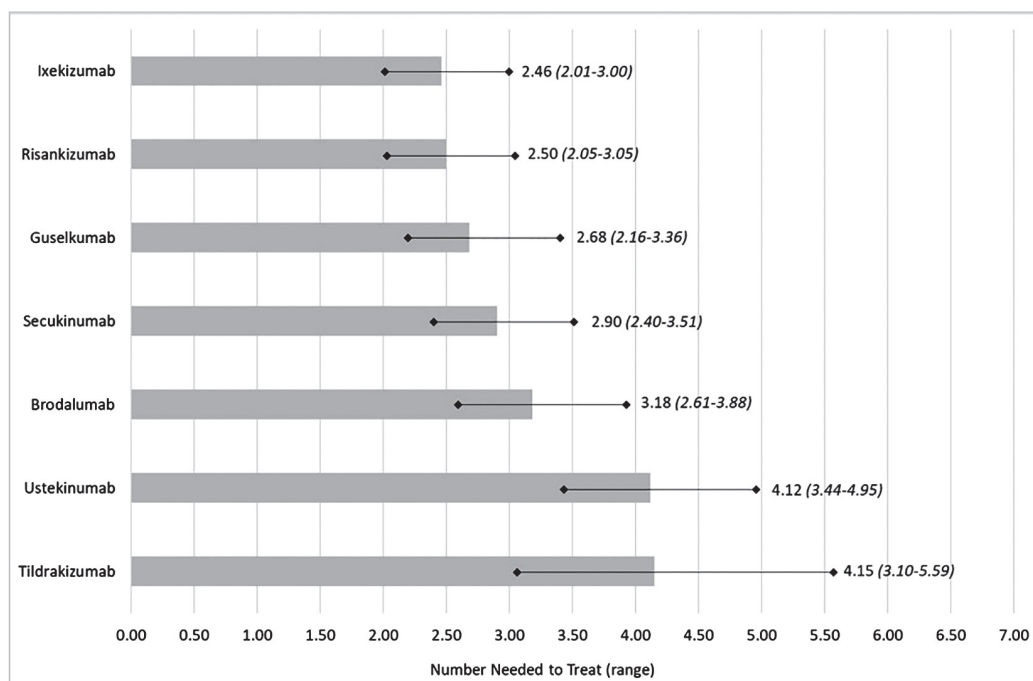
Figure 1 details the results of the sensitivity analysis where the efficacy data (PASI90) are reported in the NMA

(19) range according to the confidence intervals (Tab. I). In all comparisons (upper and lower bounds), ixekizumab remained the therapeutic alternative with the lowest NNT values.

## Discussion

The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) recommends the use of relative (i.e. relative risk) and absolute (i.e. NNT) measures of effect for RCTs (25,26). Likewise, the British Medical Journal (BMJ) also requests to report relative and absolute risks in RCTs (23). However, the RCT results are not commonly reported in terms of NNT, while relative measures, such as relative risk or odds ratio, are more extensively used in scientific publications (27-30). Together with all the other measures of effects, the NNT should be a valuable supportive tool to assist physicians in selecting treatments in daily clinical practice (31,32). Furthermore, the NNT should be used in benefit-risk assessments, thereby supporting health decision makers (33-35).

This study evaluated the NNT for the induction phase of seven IL inhibitors currently reimbursed by the iNHS for the treatment of moderate-to-severe PP. Ixekizumab was associated with the lowest NNT compared to all other IL inhibitors. Our comparison is derived from the results of a Cochrane NMA (19) that highlighted the greater efficacy (PASI90) of ixekizumab compared to brodalumab, guselkumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab and ustekinumab in the treatment of moderate-to-severe PP. NMA, as indirect comparison, provides observational evidence, since the treatments being compared have not been randomized across studies. Compared to previous review, the Cochrane NMA included more treatment, more trials (n = 140) and more patients (n = 51,749). In the Cochrane NMA there is no evidence of heterogeneity either in direct comparisons or in the entire networks and there is no evidence that relevant



**Fig. 1** - NNT in the induction phase of treatment.\*

\*PASI90 scores presented in the NMA were measured from 8 to 24 weeks after patients were randomized (induction phase).



variables such as age, sex, duration or severity of PP varied across comparison. We cannot assume that the clinical results are perfectly generalizable to the Italian context, but, anyway, we believe that the NMA is a valid statistical approach to generate comparative efficacy data (anti-IL vs placebo) when head-to-head comparisons are not available for all or the most of the treatments evaluated (36,37). Nevertheless, the lack of head-to-head comparisons could be a limitation of this analysis. To justify this lack of data, a sensitivity analysis on NMA PASI90 was conducted. The results of the sensitivity analysis confirmed the base case scenario.

Based on the results of another NMA (38), a Spanish study evaluated the NNT of ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept and infliximab for moderate-to-severe PP (39). This NMA provided indirect comparisons (PASI75, PASI90 and PASI100) for all biologic drugs administered in the treatment of moderate-to-severe PP. Consistent with our finding, ixekizumab showed the lowest NNT for all PASI response scores.

## Conclusions

Based on NMA's efficacy data (PASI90), ixekizumab showed the lowest NNT value for the treatment of moderate-to-severe PP compared to brodalumab, guselkumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab and ustekinumab. The NNT allows to rank alternative treatments based on their efficacy, supporting clinicians, payers and other healthcare stakeholders on drug choice.

## Authors' contributions

RR designed the study and drafted the manuscript. AC, SA, AM and SL reviewed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Disclosures

Conflicts of interest: The agreement signed by Health Publishing & Services and Eli Lilly Italia S.p.A. does not create any entityship, joint venture or any similar relationship between parties. Health Publishing & Services is an independent company. Neither Health Publishing & Services nor any of their representatives are employees of Eli Lilly Italia S.p.A. for any purpose. RR is a consultant of Health Publishing & Services. AC has received honoraria as advisor or speaker from Abbvie, Janssen, Pfizer, Boehringer, Eli Lilly, Celgene, UCB, Galderma and Novartis. SA, AM and SL are full-time employees of Eli Lilly Italia S.p.A.

Financial support: This research was made possible by an educational grant from Eli Lilly Italia S.p.A.

## References

1. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul*. 2016;3(1):79-82. [PubMed](#)
2. World Health Organization. Psoriasis: Report by the Secretariat. 2013; [Online](#) Accessed January 13, 2016.
3. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1213-1226. [CrossRef PubMed](#)
4. Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(8):359-366. [CrossRef PubMed](#)
5. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1207-1211. [CrossRef PubMed](#)
6. 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;146(8):891-895. [PubMed](#)
7. Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(3):324-329. [CrossRef PubMed](#)
8. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1493-1499. [CrossRef PubMed](#)
9. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PrAKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology*. 2004;208:38-42. [CrossRef PubMed](#)
10. Vena GA, Altomare G, Ayala F, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol*. 2010;20(5):593-598. [PubMed](#)
11. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-994. [CrossRef PubMed](#)
12. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a015354. [CrossRef PubMed](#)
13. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826-850. [CrossRef PubMed](#)
14. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394-401. [CrossRef PubMed](#)
15. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(suppl 2):1-70. [CrossRef PubMed](#)
16. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):774-790. [CrossRef PubMed](#)
17. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):67-72. [CrossRef PubMed](#)
18. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):933-943. [CrossRef PubMed](#)
19. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD011535. [CrossRef PubMed](#)
20. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):645-648. [CrossRef PubMed](#)
21. Strober B, Papp KA, Lebwohl M, et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):77-82.e7. [CrossRef PubMed](#)
22. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1728-1733. [CrossRef PubMed](#)
23. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to treat (NNT) in clinical literature: an appraisal. *BMC Med*. 2017;15(1):112. [CrossRef PubMed](#)





24. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*. 1995;310(6977):452-454. [CrossRef PubMed](#)
25. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):663-694. [CrossRef PubMed](#)
26. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(Mar 23 1):c869. [CrossRef PubMed](#)
27. Hildebrandt M, Vervölgyi E, Bender R. Calculation of NNTs in RCTs with time-to-event outcomes: a literature review. *BMC Med Res Methodol*. 2009;9(1):21. [CrossRef PubMed](#)
28. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA*. 2002;287(21):2813-2814. [CrossRef PubMed](#)
29. Alonso-Coello P, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, et al. Systematic reviews experience major limitations in reporting absolute effects. *J Clin Epidemiol*. 2016;72:16-26. [CrossRef PubMed](#)
30. Citrome L. Relative vs. absolute measures of benefit and risk: what's the difference? *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(2):94-102. [CrossRef PubMed](#)
31. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. *Evidence-based medicine: how to practice and teach it*. London: Churchill Livingstone; 2011.
32. Citrome L, Ketter TA. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int J Clin Pract*. 2013;67(5):407-411. [CrossRef PubMed](#)
33. Mt-Isa S, Hallgreen CE, Wang N, et al; IMI-PROTECT benefit-risk participants. Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(7):667-678. [CrossRef PubMed](#)
34. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to harm in the post-marketing safety evaluation: results for rosiglitazone and pioglitazone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(12):1259-1270. [CrossRef PubMed](#)
35. Mendes D, Alves C, Batel Marques F. Testing the usefulness of the number needed to treat to be harmed (NNTH) in benefit-risk evaluations: case study with medicines withdrawn from the European market due to safety reasons. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(10):1301-1312. [CrossRef PubMed](#)
36. Greco T, Biondi-Zoccai G, Saleh O, et al. The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(2):133-142. [PubMed](#)
37. Greco T, Landoni G, Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Zangrillo A. A Bayesian network meta-analysis for binary outcome: how to do it. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(5):1757-1773. [CrossRef PubMed](#)
38. Hartz SDY, Kiri SH, Schacht A, Walzer S, Dakin H. Network meta-analysis to evaluate the efficacy of ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. (Poster). International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes (ISPOR), 19th Annual European Congress; 2016.
39. Núñez M, Huete T, de la Cueva P, Sacristán JA, Hartz S, Dilla T. A cost-per-number needed to treat analysis assessing the efficiency of biologic drugs in moderate to severe plaque psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(7):546-553. [CrossRef PubMed](#)

# Clinical and economic benefits of a new paradigm of HCV diagnosis and treatment

Stefano Fagioli<sup>1</sup>, Matteo Ruggeri<sup>2,3</sup>, Filipa Aragao<sup>4,5</sup>, Rob Blissett<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology, Hepatology and Transplantation Unit, Department of Medicine, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo - Italy

<sup>2</sup>National Center for HTA, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy

<sup>3</sup>St. Camillus International University of Health and Medical Sciences, Rome - Italy

<sup>4</sup>Maple Health Group, LLC, New York - USA

<sup>5</sup>NOVA National School of Public Health, Public Health Research Centre, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon - Portugal

## ABSTRACT

**Introduction:** The current paradigm (CP) of hepatitis C virus (HCV) diagnosis and treatment in Italy's National Health Service system has numerous steps. The European Association for the Study of the Liver recommends initiation of a pan-genotypic direct-acting antiviral regimen after a simple diagnostic process. The present study estimated the efficiency gains resulting from two simplified pathways from diagnosis to treatment of chronic hepatitis C patients in Italy over the next 5 years from a societal perspective.

**Methods:** The CP, a New Paradigm 1 (NP1), and a New Paradigm 2 (NP2) were evaluated in a Markov model. The NP1 model simplifies monitoring and laboratory test requirements in the diagnosis and treatment phases. The NP2 model also eliminates the primary care referral requirement.

**Results:** Treatment process time for non-cirrhotic patients was 48, 43, and 25 weeks in the CP, NP1, and NP2, respectively, and in cirrhotic patients was 49, 46, and 37 weeks. Under the CP, 19% of patients/year would be lost to follow-up, which decreases by 11% in NP1 and 100% in NP2. Compared with the CP, implementation of NP1 at 5 years would reduce compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver-related deaths by 12.6%, 12.4%, 8.1%, and 8.8%, respectively; these cases would be reduced by 94.0%, 93.8%, 61.0%, and 58.4% in NP2. Total 5-year costs with the CP, NP1, and NP2 are estimated at 135.6€ million, 110.5€ million, and 80.5€ million, respectively.

**Conclusions:** Simplification of HCV diagnosis and monitoring requirements would allow Italy to move closer to international guidelines with significant health benefits and economic gains.

**Keywords:** Cost, Hepatitis C virus, Liver disease, Retention, Simplification

## Introduction

The Polaris Observatory HCV Collaborators modeling-based estimates indicate that, in 2015, there were 71 million people around the world infected with hepatitis C virus (HCV), approximately 680,000 of whom were in Italy (1). Since then, improvements in treatment have allowed for many patients being treated, and the latest estimates indicate that the

number of diagnosed ill patients who have yet to be treated in Italy is around 240,000 (range: 192,035 to 311,793) (2).

Of the six genotypic HCV variants, the most common variant in Italy is 1b, which is the most aggressive variant (1). If untreated, HCV infection can lead to chronic hepatitis C (CHC) and may progress to advanced liver disease including compensated cirrhosis (CC), decompensated cirrhosis (DC), and hepatocellular carcinoma (HCC). CHC can place a tremendous burden on patients, with reduced health-related quality of life and increased work absenteeism and work impairment compared with those without HCV (3). There is also an increased healthcare burden with HCV. Patients with HCV report significantly more physician visits and emergency department visits compared with individuals without HCV (3).

The goal of HCV treatment is to cure the infection as demonstrated by a sustained virologic response (SVR) defined as undetectable serum or plasma HCV RNA at 12 weeks post end of treatment (4). Treatment for HCV has evolved from pegylated interferon and ribavirin treatments with SVR rates of approximately 50% to the development of direct-acting antivirals (DAA) with SVR rates of approximately 96% (5). The DAA combinations sofosbuvir/velpatasvir and glecaprevir/

**Received:** September 14, 2020

**Accepted:** February 15, 2021

**Published online:** April 15, 2021

**This article includes supplementary material**

### Corresponding author:

Stefano Fagioli  
Gastroenterology Hepatology and Transplantation Unit  
Department of Medicine  
Papa Giovanni XXIII Hospital  
Piazza OMS, 1  
24127 Bergamo - Italy  
sfagioli@asst-pg23.it



pibrentasvir are pan-genotypic, meaning they are effective for all of the HCV genotypes. Availability of these highly effective, well-tolerated, and pan-genotypic DAA combinations allowed the European Association for the Study of the Liver (EASL) to recommend a universal 12-week DAA combination regimen in patients without cirrhosis or with CC (4). Initiation of this universal regimen requires only the demonstration of HCV replication and assessment of cirrhotic status, without the need for genotyping (4).

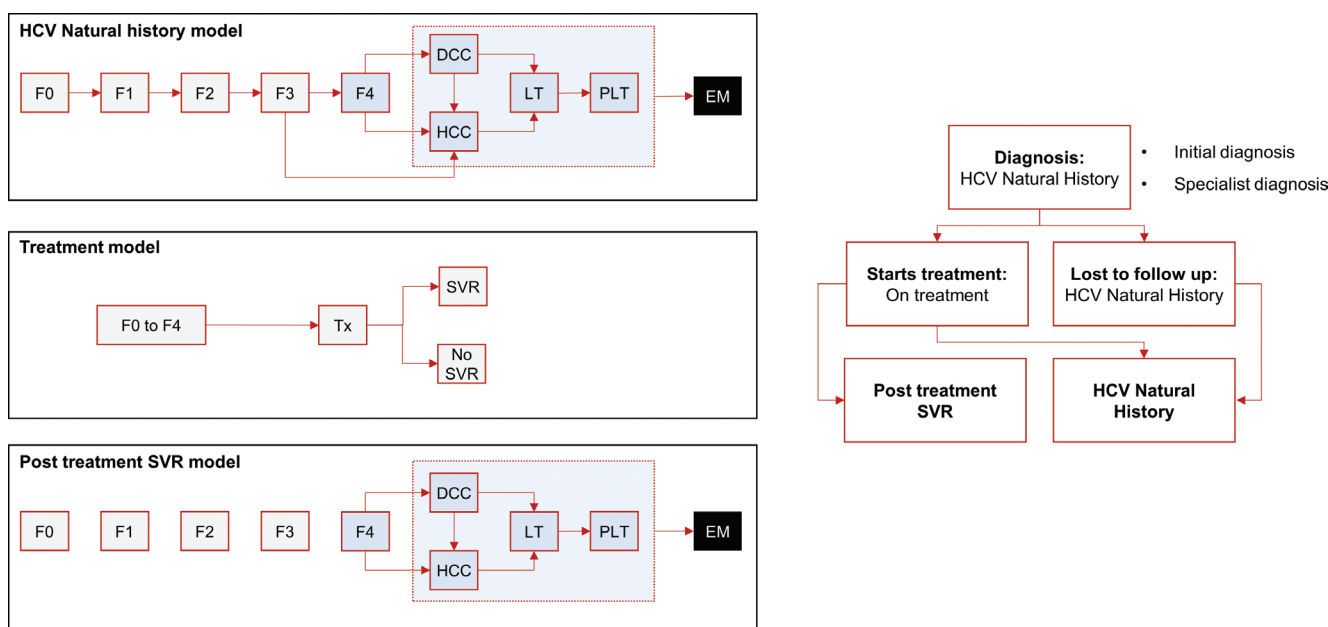
The Italian National Health Service (NHS) has a reimbursement system that allows patients with HCV to receive free treatment, but the current HCV diagnosis and treatment pathway has numerous steps. The recommendations for a simplified diagnostic and treatment pathway with a universal pan-genotypic DAA regimen could result in more patients initiating and retaining care, which could lead to reductions in advance liver disease cases. Furthermore, eliminating some of the currently

required diagnostic steps to align with the simplified EASL diagnostic process could result in cost savings for the NHS. The aim of the present study is to estimate the theoretical efficiency gains resulting from two simplified pathways from diagnosis to treatment of CHC patients in Italy taking into consideration the current treatment landscape and the population to be treated in the next 5 years from a societal perspective.

**Materials and methods**

**Model overview**

A series of linked Markov models were developed to estimate the health outcomes and cost differences resulting from simplifying the treatment pathway for CHC patients in Italy (Fig. 1). Three different paradigms are modeled (Tabs. I and II), the current paradigm (CP), a New Paradigm 1



**Fig. 1** - Markov model. DCC = decompensated cirrhosis; EM = extra mortality; Fn = METAVIR stage; HCC = hepatocellular carcinoma; LT = liver transplant 1<sup>st</sup> year; PLT = liver transplant 2<sup>nd</sup> year+; SVR = sustained virologic response; Tx = treatment.

**TABLE I** - Treatment pathway comparison by paradigm, among non-cirrhotic patients

| Step Category                         | CP Steps   | NP1                                  | NP2   |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|---|
| Primary care diagnosis or non-HCV CoE | 1. Initial doctor appointment for prescription of HepC Reflex                                | Same as CP                           | No  |
|                                       | 2. Patient performs lab test   | Same as CP                           | No  |
|                                       | 3. Doctor appointment for prescription of other labs   | Same as CP                           | No  |
|                                       | 4. Patient performs laboratory tests (genotyping, FibroScan*, APRI, FIB-4, other)            | Partial (no genotyping or FibroScan) | No  |
|                                       | 5. Doctor appointment for specialist referral  | Same as CP                           | No  |
|                                       | 6. Patient is referred to the CoE  | Same as CP                           | No  |
| CoE specialist diagnosis              | 7. First specialist appointment  | Same as CP                           | No  |
|                                       | 8. Patient performs more laboratory tests  | No                                   | No  |
|                                       | 9. Specialist inserts patient data in AIFA registry and requests authorization for treatment | Same as CP                           | Data are introduced during the treatment phase (no need for preauthorization) |

(Continued)



TABLE I - (Continued)

| Step Category | CP Steps  | NP1  | NP2   |
|---------------|---|--|---|
| Treatment     | 10. Specialist appointment (treatment plan and initiation) and pharmacy pick-up of weeks 1–4 meds | Specialist appointment and pharmacy pick-up of weeks 1–12 meds | Hospital-based/pharmacy/community HCV screening center (HepC Reflex), immediate treatment initiation, labs, specialist appointment, and pharmacy pick-up of weeks 1–12 meds |
|               | 11. Pharmacy pick-up of weeks 5–8 meds  | No   | No  |
|               | 12. Pharmacy pick-up of weeks 9–12 meds   | No   | No  |
|               | 13. Patient performs end of treatment laboratory tests  | No   | No  |
|               | 14. End of treatment follow-up specialist appointment   | No   | No  |
|               | 15. Patient performs SVR12 laboratory tests   | Same as CP   | Same as CP  |
|               | 16. SVR12 specialist appointment  | Same as CP   | Same as CP  |

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco; APRI = aspartate aminotransferase to platelet ratio index; CoE = center of excellence; CP = current paradigm; FIB-4 = fibrosis-4; HCV = hepatitis C virus; NP1 = new paradigm 1; NP2 = new paradigm 2; SVR12 = sustained virologic response at 12 weeks post end of treatment; SVR24 = sustained virologic response at 24 weeks post end of treatment.

\*People who inject drugs are exempted.

Table II - Treatment pathway comparison by paradigm, among cirrhotic patients

| Step Category                         | CP Steps  | NP1  | NP2   |
|---------------------------------------|---|--|---|
| Primary care diagnosis or non-HCV CoE | 1. Initial doctor appointment for prescription of HepC Reflex                                     | Same as CP   | No  |
|                                       | 2. Patient performs lab test  | Same as CP   | No  |
|                                       | 3. Doctor appointment for prescription of other labs  | Same as CP   | No  |
|                                       | 4. Patient performs laboratory tests (genotyping, FibroScan*, APRI, FIB-4, other)                 | Partial (no genotyping)  | No  |
|                                       | 5. Doctor appointment for specialist referral   | Same as CP   | No  |
|                                       | 6. Patient is referred to the CoE   | Same as CP   | No  |
| CoE specialist diagnosis              | 7. First specialist appointment   | Same as CP   | No  |
|                                       | 8. Patient performs more laboratory tests   | Same as CP   | No  |
|                                       | 9. Patient visits the hospital to hand in test results w/o appointment                            | Same as CP   | No  |
|                                       | 10. Specialist inserts patient data in AIFA registry and requests authorization for treatment     | Same as CP   | Data are introduced during the treatment phase (no need for preauthorization)   |
| Treatment                             | 11. Specialist appointment (treatment plan and initiation) and pharmacy pick-up of weeks 1–4 meds | Specialist appointment and pharmacy pick-up of weeks 1–12 meds | Hospital-based/pharmacy/community HCV screening center (HepC Reflex), immediate treatment initiation, labs, specialist appointment, and pharmacy pick-up of weeks 1–12 meds |
|                                       | 12. Patient performs week 4 laboratory tests  | Same as CP   | Same as CP  |
|                                       | 13. Pharmacy pick-up of weeks 5–8 meds and week 4 follow-up specialist appointment                | Week 4 follow-up specialist appointment                        | Week 4 follow-up specialist appointment   |
|                                       | 14. Patient performs week 8 laboratory tests  | Same as CP   | Same as CP  |
|                                       | 15. Pharmacy pick-up of weeks 9–12 meds and week 8 follow-up specialist appointment               | Week 8 follow-up specialist appointment                        | Week 8 follow-up specialist appointment   |
|                                       | 16. Patient performs end of treatment laboratory tests  | Same as CP   | Same as CP  |
|                                       | 17. End of treatment follow-up specialist appointment   | Same as CP   | Same as CP  |
|                                       | 18. Patient performs SVR12 laboratory tests   | Same as CP   | Same as CP  |
|                                       | 19. SVR12 specialist appointment  | Same as CP   | Same as CP  |
|                                       | 20. Patient performs SVR24 laboratory tests   | Same as CP   | Same as CP  |
|                                       | 21. SVR24 specialist appointment  | Same as CP   | Same as CP  |

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco; APRI = aspartate aminotransferase to platelet ratio index; CoE = center of excellence; CP = current paradigm; FIB-4 = fibrosis-4; HCV = hepatitis C virus; NP1 = new paradigm 1; NP2 = new paradigm 2; SVR12 = sustained virologic response at 12 weeks post end of treatment; SVR24 = sustained virologic response at 24 weeks post end of treatment.

\*People who inject drugs are exempted.





(NP1), and a New Paradigm 2 (NP2). In the CP, patients must undergo several steps from diagnosis to treatment. The NP1 model simplifies monitoring and laboratory test requirements in the diagnosis and treatment phases (Pasulo L, Colpani M, Legri C, et al. Italian Association for the Study of the Liver Annual Meeting; 2019; Rome, Italy). The NP2 model eliminates the primary care referral requirement (i.e., “Test & Treat”), in addition to the simplifications considered in NP1.

The analysis considered the CHC population to be treated over the next 5 years (2020-2025) in Italy and modeled three separate subgroups of CHC patients: the general population, the incarcerated population, and people who inject drugs (PWIDs). The model accounted for HCV epidemiology in Italy by sourcing the number of patients anticipated to be treated per year over the next 5 years in each subgroup, by fibrotic stage and genotype distribution (GT1, GT2, GT3, or GT4), and by human immunodeficiency virus (HIV) coinfection status. Fibrotic stage distribution was classified by METAVIR fibrosis scores (no fibrosis [F0], portal fibrosis without septa [F1], portal fibrosis with few septa [F2], numerous septa without fibrosis [F3], or cirrhosis [F4]).

Patients entered the model at HCV antibody testing and only patients positive for CHC were included in the analysis. Patients were then followed through the diagnosis, treatment, and follow-up cascade to the point where cure was achieved. This cascade was based on the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)-defined monitoring scheme for sofosbuvir/velpatasvir (6) and then validated by the authors. The cascade accounts for both primary care and specialist diagnosis, specialist disease staging/characterization, treatment approval, treatment initiation, and treatment-follow-up. The cascade varies by subgroup, given differences in access to care and proportion lost to follow-up [LTFU] in each step. The cascade also varies by cirrhotic (F4) versus non-cirrhotic (F0-F3) fibrotic stage since in Italy, CC patients are granted faster access to treatment and closer monitoring (Tabs. I and II).

### **Model inputs**

The modeled population distribution by subgroup, fibrotic stage, genotype, and HIV coinfection status is shown in Supplemental Table E1. The CHC subgroup distribution (General Population, 59%; PWID, 35%; and Incarcerated, 6%) was determined by the expert opinion of the authors under the assumption that screening policies were implemented. The proportion of HIV coinfecting patients in each subgroup was determined from published reports (7-9). The distribution by fibrotic stage was determined from a European HCV epidemiology modeling study and an Italian multicenter, prospective HCV economic study (10, 11). The genotype distribution in monoinfected and HIV coinfecting patients were determined from an analysis of a cohort of patients with HCV in Italy (8). Historical data (12) of the number of patients treated in Italy since DAAs were introduced through October 2019 were extrapolated by the authors and applied for the next 5 years; it was assumed that 30,000 patients will be treated per year, which was deemed in the authors' expert

opinion as a credible number if the necessary resources are allocated to implement screening policies. All patients receiving treatment were assumed to be treated with a pan-genotypic regimen of sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks, in alignment with the simplification strategy recommended in the EASL guidelines (4). Pre- and post-treatment, patients progressed to advanced liver disease stages at the natural history rates described in published literature (13-16); post-treatment, the risk to the patient of progressing to advanced liver disease was based on whether or not SVR was achieved (Supplemental Table EII). The model used genotype-specific SVR rates, with a weighted average of 97.4% across all genotypes calculated from real-world SVR rates (Supplemental Table EIII) (17-23).

Model inputs for process time based on the CP are shown in Supplemental Table EIV. Patients LTFU were assumed not to return to care within the 5 years, thus following the natural course of disease and not achieving cure within the time horizon of the analysis. Model inputs for the estimated number of patients who are retained in care in the CP were determined by the expert opinion of the authors and are shown in Supplemental Table EV. Avoided advanced liver disease cases were estimated by means of a Markov model with transition probabilities obtained from published literature (Supplemental Table EII) (13-16).

Model inputs for costs are shown in Supplemental Table EVI. Costs for general practitioner appointments were obtained from an Italian Ministry of Health report (24) and costs for nurse appointments, specialists appointments, and laboratory tests were obtained from 2019 Italian healthcare reimbursement documents (25). Annual costs by fibrotic state and for advanced liver disease were estimated from an economic analysis of an Italian cohort with HCV (Supplemental Table EVII) (26). Nonmedical and indirect costs to patients were extrapolated from a similar study done in Portugal and adjusting for purchasing power parity (4.6 hours; 54€ (0.698/0.593) = 63.56€) (Peixe P, Aragao F, Calinas F, et al. United European Gastroenterology Week; 2019; Barcelona, Spain (27).

### **Outcomes evaluated**

An outcome of the analysis was treatment process time in weeks from diagnosis to SVR at 12 weeks (SVR12) or 24 weeks (SVR24) post end of treatment in non-cirrhotic patients and cirrhotic patients, respectively. Additional outcomes were the number of patients with retention in care (e.g., the proportion not LTFU) and the number of patients that progress to advanced liver disease (e.g., CC, DC, HCC, and liver-related mortality). Finally, the projected total 5-year costs in Euros were calculated for each paradigm.

### **Deterministic sensitivity analysis**

A deterministic sensitivity analysis (DSA) was run on the difference in advanced liver disease cases after 5 years and another analysis was run for the total 5-year cost difference. The base case values for model parameters and their respective ranges used for the DSA are shown in Supplemental Table EVIII.



**Results**

**Treatment process time**

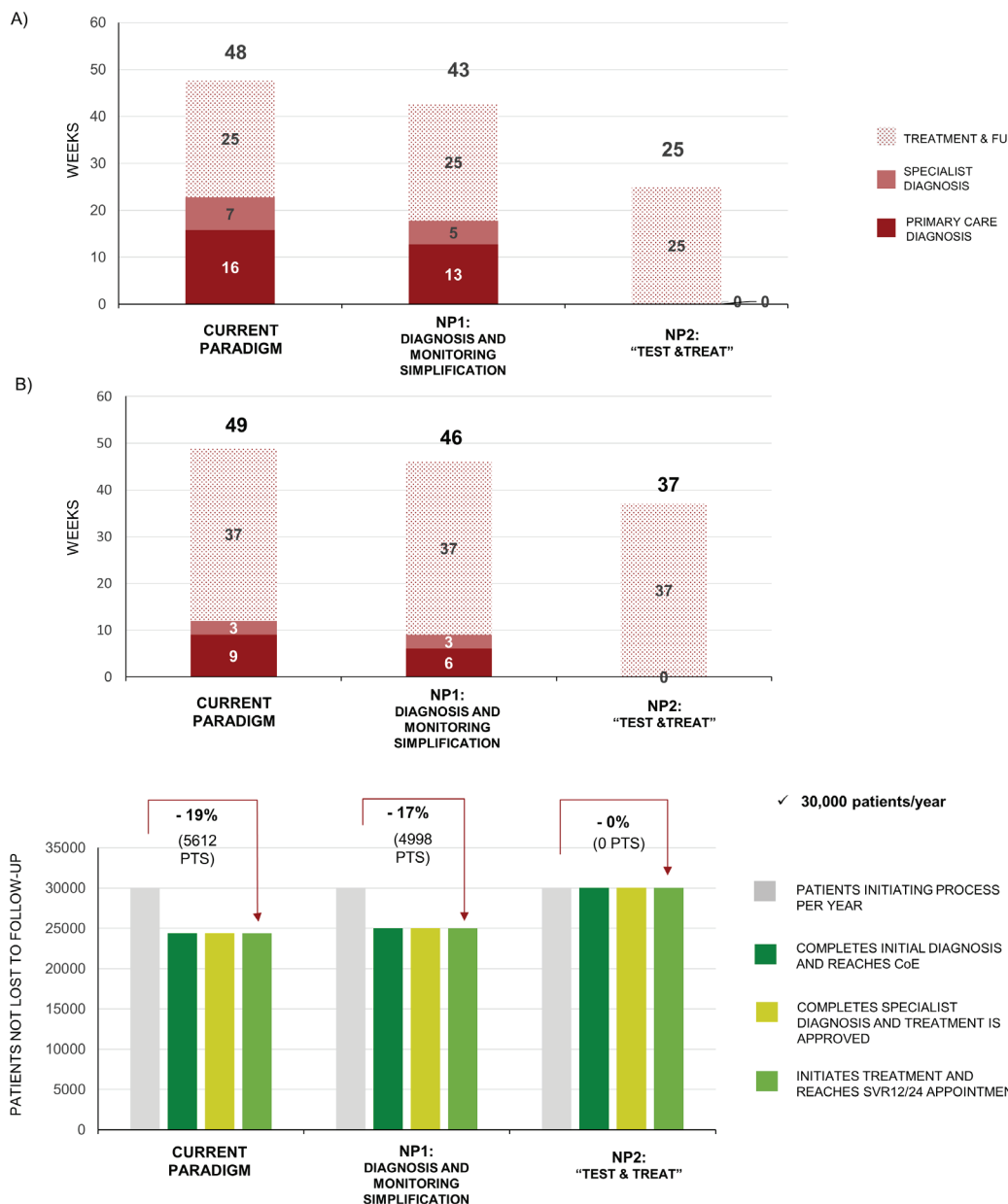
Under the CP, non-cirrhotic patients require 48 weeks from diagnosis to end of treatment follow-up (16 weeks for primary care diagnosis; 7 weeks for specialist diagnosis; and 25 weeks for treatment and follow-up). These times are reduced to 13 weeks, 5 weeks, and 25 weeks for NP1 and 0 weeks, 0 weeks, and 25 weeks for NP2 (Fig. 2A). Adopting a simplification approach either at a specialist level or at the primary care level would allow process time to be reduced by 5 weeks in non-cirrhotic patients.

Under the CP, cirrhotic patients require 49 weeks from diagnosis to end of treatment follow-up (9 weeks for primary care diagnosis; 3 weeks for specialist diagnosis; and 37 weeks for treatment and follow-up). These times are reduced to 6 weeks, 3 weeks, and 37 weeks for NP1, and 0 weeks, 0 weeks, and 37 weeks for NP2 (Fig. 2B). Adopting a “Test & Treat” approach (NP2) could limit the process time to treatment duration and SVR12 follow-up in both non-cirrhotic and cirrhotic patients.

37 weeks for treatment and follow-up). These times are reduced to 6 weeks, 3 weeks, and 37 weeks for NP1, and 0 weeks, 0 weeks, and 37 weeks for NP2 (Fig. 2B). Adopting a “Test & Treat” approach (NP2) could limit the process time to treatment duration and SVR12 follow-up in both non-cirrhotic and cirrhotic patients.

**Retention to care**

Under the CP, overall 5612 (19%) patients per year would be expected to be LTFU. The percentage of patients LTFU would be greatest in the PWID population at 25.5%, compared with 15% in the General Population and Incarcerated patients. Under NP1, 4998 would be LTFU, which is 11% fewer patients compared with the CP (Fig. 3). Under NP2, no patients would be expected to be LTFU (Fig. 3).



**Fig. 2 - Process time for diagnosis and treatment.** Data are for the current paradigm, new paradigm 1 (NP1), and new paradigm 2 (NP2) in (A) non-cirrhotic patients up to SVR12 and (B) cirrhotic patients. FU = follow-up; SVR = sustained virologic response at 12 (SVR12) or 24 (SVR24) weeks.

**Fig. 3 - Retention to care.** Data are for the current paradigm, new paradigm 1 (NP1), and new paradigm 2 (NP2). CoE = Center of Excellence; SVR = sustained virologic response at 12 (SVR12) or 24 (SVR24) weeks.

**Progression to advanced liver disease**

At 5 years, under the CP there would be an expected 908 CC cases, 249 DC cases, 730 HCC cases, and 338 liver-related deaths. At 5 years, implementation of NP1 would result in a reduction of 115 (12.6%) CC cases, 31 (12.4%) DC cases, 59 (8.1%) HCC cases, and 30 (8.8%) liver-related deaths when compared with the CP (Fig. 4A). At 5 years, implementation of NP2 would result in a reduction of 854 (94.0%) CC cases, 234 (93.8%) DC cases, 445 (61.0%) HCC cases, and 198 (58.4%) liver-related deaths when compared with the CP (Fig. 4B).

As expected, given the well-established benefit of SVR on liver disease progression, the main driver in the DSA for the progression to advanced liver disease was the number of patients treated per year (Supplemental Figure E1). Available evidence, and consequently the current model, considers that progression to advanced liver disease occurs only in patients F3 or F4 (e.g., patients with lower METAVIR fibrosis stages are assumed to have to progress to F3/F4 before reaching advanced liver disease stages). As such, the proportion of patients with F3 and the speed of progression from F3 to F4 are found to be drivers #2 and #3 of advanced liver disease cases in the DSA. LTFU is highest among PWID out of the different subgroups considered. When LTFU, SVR is not achieved and these patients tend to progress at the natural history velocity. This is possibly the reason why the proportion of

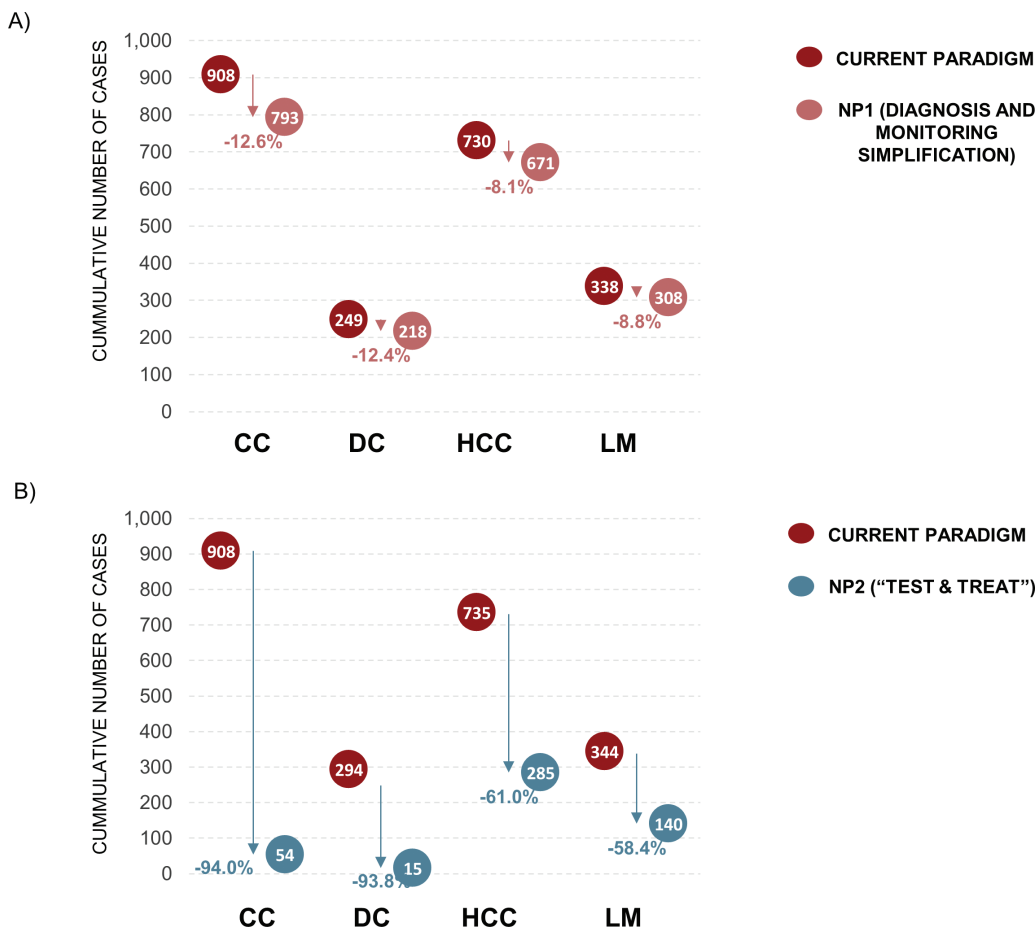
PWID was found to be the fourth most relevant parameter influencing the number of advanced liver disease cases predicted by the model. These results were consistent for both NP1 and NP2 when compared with the CP.

It is worth noting that in all 15 of the most impactful parameters displayed in the tornado diagrams (Supplemental Figure E1), the number of advanced liver disease cases decreases when compared to CP in both NP1 and NP2.

**Costs**

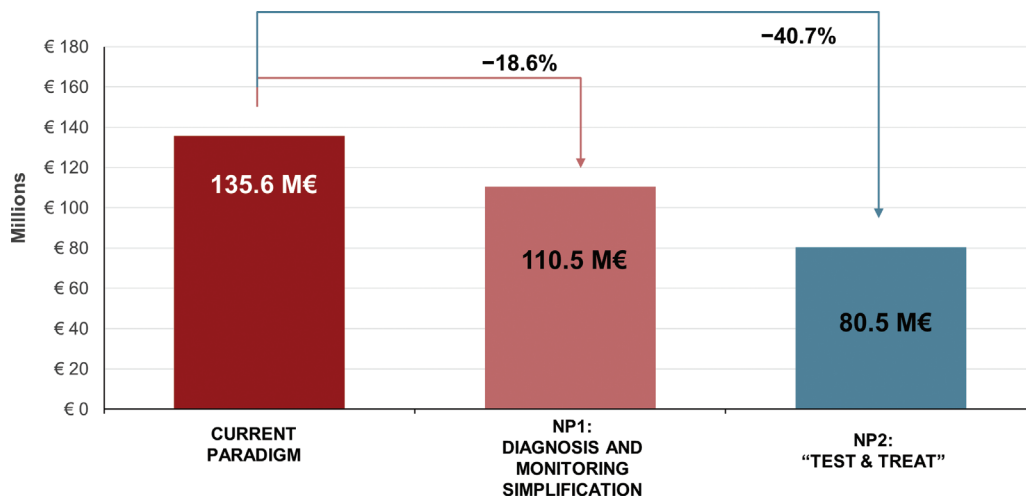
The total 5-year costs associated with the CP, NP1, and NP2 are estimated at 135.6€ million, 110.5€ million, and 80.5€ million, respectively (Fig. 5). Over 25€ million could be saved in NP1 by reducing LTFU, accelerating time to cure in those retained in care, and by simplifying the monitoring and laboratory requirements. In the “Test & Treat” strategy (NP2), the cost savings in NP1 would be enhanced by further reducing LTFU and time to cure among retained patients and would reach over 55€ million.

Achieving SVR reduces the number of advanced liver disease cases, which are extremely costly. Therefore, as expected, when SVR rates are high the number of patients treated has the greatest impact on predicted savings and is the biggest driver of cost outcomes identified in the DSA (Supplemental Figure E2). These results were consistent for both NP1 and NP2 when compared with the CP.



**Fig. 4** - Progression to advanced liver disease. Data are for the current paradigm compared with (A) new paradigm 1 (NP1) and (B) new paradigm 2 (NP2) after 5 years. CC = compensated cirrhosis; DC = decompensated cirrhosis; HCC = hepatocellular carcinoma; LM = liver-related mortality.





**Fig. 5** - Total 5-year costs with the current paradigm, new paradigm 1 (NP1), and new paradigm 2 (NP2).

The economic burden to patients in terms of income lost and transport costs incurred (e.g., opportunity cost per visit) is found to be the second and third most important driver of results when comparing NP1 and NP2 to CP, respectively. Given the uncertainty around this parameter in respect to the currently available data, it is important to note its relevance for the results. Nonetheless, cost savings are achieved in the full spectrum of the range considered, thus suggesting that even with availability of improved quality data regarding this parameter, the results would qualitatively remain the same. The proportion of PWID assumed in the model takes third and second place as a DSA driver in the comparison of NP1 and NP2 to CP, respectively. This finding is likely linked to the rationale presented above for the drivers of advanced liver disease cases, but more importantly, as with the opportunity cost per visit parameter, cost savings are achieved within the full range considered.

It is worth noting that in all 15 of the most impactful parameters displayed in the tornado diagrams (Supplemental Figure E2), moving away from the CP results in cost savings in both NP1 and NP2.

## Discussion

According to the present analysis, and considering the availability of pan-genotypic drugs, simplifying the current diagnostic and treatment pathway would lead to a reduction in the number of patients LTFU. Subsequently, there would be substantial reductions in the number of advanced liver disease cases, particularly in the NP2 "Test and Treat" strategy. Furthermore, both the NP1 and NP2 simplification strategies would result in gains for patients in terms of time and money and would save the Italian NHS up to 55€ million over the course of 5 years. The majority of the cost savings are related to reduced monitoring and laboratory testing.

The proposed NP1 simplifies the diagnostic steps in the CP by removing genotyping and FibroScan. EASL HCV guidelines recommend genotyping before starting treatment to determine choice and duration of therapy (4). However, the guidelines qualify this recommendation and state that treatment can be initiated with new pan-genotypic regimens in order to simplify access to treatment, which is in line with

NP1 (4). Removing these tests would save 3 weeks in the diagnostic pathway. A simplification of the treatment and monitoring steps in NP1 is the patient pick-up of 12 weeks of medication, rather than on a monthly basis, in both non-cirrhotic and cirrhotic patients. Requiring only one pharmacy pick-up for the entire treatment period results in fewer patient LTFU and saves time for the patient. Another simplification of the CP is the removal of the SVR24 testing and specialist visit steps in patients with advanced cirrhosis (F3). Standard practice in Italy is simply an ultrasound follow-up 6 months after SVR, in accordance with EASL HCV guidelines (4). Additional simplifications of the CP that are not reflected in the proposed NP1 and NP2 may also be possible. For example, monthly monitoring visits may be conducted remotely (i.e., patient sends in test results via e-mail or fax) instead of an in-office visit.

The proposed NP2 "Test and Treat" strategy is a more extreme simplification than NP1, with all of the diagnostics and treatment initiation occurring in one step. The overall number of patients LTFU could be reduced by 100%, thus improving the HCV care cascade with the goal of HCV elimination. Using the "Test and Treat" strategy, more than half of the advanced liver disease cases could be avoided, with an astounding 94% of CC cases avoided. This "Test and Treat" strategy may be particularly relevant among PWID, among whom 25.5% were estimated to be LTFU in the CP. In a study of PWID in a French drug addiction center, changing the HCV strategy from referring the patient to a hospital after an HCV positive test to initiating treatment on-site significantly increased treatment uptake from 2% to 38% (28).

Benefits of a simplified HCV monitoring procedure in Italy have been previously demonstrated in a prospective trial (Pasulo L, Colpani M, Legri C, et al. Italian Association for the Study of the Liver Annual Meeting; 2019; Rome, Italy). In the trial, patients followed either a long schedule that included monthly visits through 12 weeks of treatment and at 4 and 12 weeks post-treatment (n=15) or a simplified schedule of a visit only at DAA initiation and 12 weeks post-treatment (n=275). All monthly prescriptions and biochemical testing were done remotely. The simplified schedule resulted in 253 fewer physician working hours, 1012 fewer visits, and avoided the loss of 3.68 working days for the patient.



The main limitation of this analysis is that it considers a theoretical framework and is not possible to implement with current resource assignment and legal constraints. These would need to be changed for implementation to be possible. A limitation of the model is that empirical data were not available for all model inputs and some inputs (e.g., subgroup population distribution and retention of care in CP) were based on consensus of the authors' expertise. The analysis also did not consider avoided transmission.

Further research is required on how the New Paradigms can be implemented in clinical practice. In the meantime, simple changes such as simplification of HCV diagnosis and monitoring procedure requirements would allow Italy to move closer to international guidelines with significant health benefits and economic gains.

## Acknowledgments

Medical writing and editorial assistance were provided by Erin P. Scott, PhD, of Maple Health Group. Model was developed by Rob Blissett, of Maple Health Group.

## Disclosure

Conflict of interest: S. Fagioli has served on advisory boards and Speaker's bureaus for Abbvie, Gilead, MSD, Bayer, Novartis, Astellas, Intercept, and Kedrion. M. Ruggeri has nothing to disclose. F. Aragao is a former employee of Gilead Sciences and is a current employee of Maple Health Group, which provides contract services to Gilead Sciences. R. Blissett is an employee of Maple Health Group, which provides contract services to Gilead Sciences.

Financial support: This study was funded by Gilead Sciences Srl. The views expressed here are those of the authors and not necessarily those of the funders.

## References

- Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al; Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161-176. [CrossRef PubMed](#)
- Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini FS, Marcellusi A. Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223668. [CrossRef PubMed](#)
- Dibonaventura MD, Yuan Y, Lescrauwaet B, et al. Multi-country burden of chronic hepatitis C viral infection among those aware of their diagnosis: a patient survey. *PLoS One*. 2014;9(1):e86070-e.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatology*. 2018 [cited 2020 March 18]. [Online](#) (Accessed March 31, 2021).
- Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
- Web activation and publication of HCV register monitoring cards—policy update. Italian Medicines Agency; 2019 [cited 2020 March 23]. [Online](#) (Accessed March 31, 2021).
- Portuguese national program for viral hepatitis, 2017 report. Portuguese Ministry of Health; 2017 [cited 2020 March 23]. [Online](#) (Accessed March 31, 2021).
- Puoti M. HCV/HIV coinfection: What is learned from PITER and cohort studies. Available at: [Online](#) The PITER Meeting; Rome, Italy, 2019. (Accessed March 31, 2021).
- Wiessing L, Ferri M, Grady B, et al; EMCDDA DRID group. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One*. 2014;9(7):e103345. [CrossRef PubMed](#)
- Chen Q, Ayer T, Bethea E, et al. Changes in hepatitis C burden and treatment trends in Europe during the era of direct-acting antivirals: a modelling study. *BMJ Open*. 2019;9(6):e026726. [CrossRef PubMed](#)
- Cenderello G, Artioli S, Viscoli C, et al. Budget impact analysis of sofosbuvir-based regimens for the treatment of HIV/HCV-coinfecting patients in northern Italy: a multicenter regional simulation. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;8:15-21. [CrossRef PubMed](#)
- Data update: Registries AIFA DAAs—chronic hepatitis C: Agenzia Italiana del Farmaco; 2019 [cited 2020 March 18]. [Online](#) (Accessed March 31, 2021).
- Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-431. [CrossRef PubMed](#)
- Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979-1991. [CrossRef PubMed](#)
- Gordon S, Lee J, Smith N, Dieterich D. Cost-effectiveness of pan-genotypic direct-acting antiviral regimens for treatment of chronic Hepatitis C in the United States. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;20(3):251-257. [CrossRef PubMed](#)
- Ruggeri M, Romano F, Basile M, et al. Cost-effectiveness analysis of early treatment of chronic HCV with sofosbuvir/velpatasvir in Italy. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(5):711-722. [CrossRef PubMed](#)
- Buggisch P, Wursthorn K, Stoehr A, et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir and ledipasvir/sofosbuvir hepatitis C treatment in a single centre in Germany. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214795. [CrossRef PubMed](#)
- Degasperi E, Spinetti A, Lombardi A, et al; NAVIGATORE-Lombardia and Veneto Study Groups. Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure. *J Hepatol*. 2019;71(6):1106-1115. [CrossRef PubMed](#)
- Mangia A, Piazzolla V, Giannelli A, et al. SVR12 rates higher than 99% after sofosbuvir/velpatasvir combination in HCV infected patients with F0-F1 fibrosis stage: A real world experience. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215783. [CrossRef PubMed](#)
- Mangia A, Milligan S, Khalili M, et al. GS-03-Global real world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as a simple, effective regimen for the treatment of chronic hepatitis C patients: integrated analysis of 12 clinical practice cohorts. *J Hepatol*. 2019;70(1):e2-e3. [CrossRef](#)
- Soria A, Lapadula G, Colella E, et al. THU-180-Treatment of genotype 3 HCV infection in the large real-life "Navigatore Lombardia" multicentre cohort: results from three different regimens. *J Hepatol*. 2019;70(1):e241. [CrossRef](#)
- Christensen S, Ingiliz P, Mauss S, et al. Do resistance associated substitutions (RAS) or Ribavirin (RBV) use influence treatment success of Sofosbuvir (SOV)/Velpatasvir (VEL) in chronic hepatitis C genotype 3 (GT 3) infection?—Results from the GERman hepatitis C Cohort (GECCO). *Hepatology*. 2017;66(suppl 1):36A.
- Fagioli S, Agarwal K, Mangia A, et al. Effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in HCV genotype 3 patients with compensated cirrhosis in clinical practice cohorts from around the world. *Hepatology*. 2018;68(suppl 1):360A.

24. Remuneration of hospital care for acute care, post-acute hospitalization of rehabilitation and long-term care and specialist outpatient care. 2012 [cited 2020 March 19]. [Online](#) (Accessed March 31, 2021).
25. Healthcare Fund for Commercial Company Executives: Tariff Nomenclator 2020. 2020. [Online](#) (Accessed March 31, 2021).
26. Ruggeri M, Coretti S, Romano F, Kondili LA, Vella S, Cicchetti A. Economic evaluation of the hepatitis c virus treatment extension to early-stage fibrosis patients: evidence from the PITER real-world cohort. *Value Health*. 2018;21(7):783-791. [CrossRef](#) [PubMed](#)
27. Purchasing power parities. 2019 [cited 2020 March 20]. [Online](#) (Accessed March 31, 2021).
28. Moussalli J, Delaquaize H, Boubilley D, et al. Factors to improve the management of hepatitis C in drug users: an observational study in an addiction centre. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:261472.

# Comments on “Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain”

David Gómez Gómez

Pharmacy Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander - Spain

Dear Editor,

The Pharmacy Department of the Marques de Valdecilla University Hospital (HUMV) would like to make a few clarifications about the results obtained by Zozaya et al (1) regarding the cost savings achieved by dispensing medications through community pharmacies during the COVID-19 pandemic.

It should be said that pharmaceutical care, which prior to the outbreak of the pandemic was typically carried out onsite on the hospital's premises, continued to be provided during the pandemic in a remote way, specifically by telephone, by hospital pharmacists, who gave patients the guidance and information they required on their treatment, facilitating pharmacotherapeutic follow-up and access to the prescribing physician and to their clinical record. The “informed deliveries” carried out by community pharmacists thus consisted of the delivery of the drug (2).

Furthermore, we would like to make two remarks regarding the social costs avoided. Firstly, the authors consider the lack of information on the patient's age or age group to be a limitation. In this regard, more than 50% of the patients whose treatment was provided by community pharmacists were not part of the working population (3). Furthermore, during the lockdown period only a limited number of people were able to go to work, basically those in essential services. Secondly, the Spanish Society of Hospital Pharmacists created a solidarity fund to finance drug deliveries which, if it had been made use of, would have avoided the increased costs faced by the hospital as a result of the exceptional circumstances that were taking place.

In addition, the authors state that the average number of drugs delivered through this initiative was more than

one-third of the drugs usually dispensed. However, these results are outdated (2015) and collected erroneously. In reality, in 2015, the number of daily outpatients was 168 (106 non-oncology and 62 oncology patients) and the number of medications delivered was 225 (163 non-oncology and 62 oncology patients). This discrepancy between patients and drugs is due to some patients being treated with more than one hospital drug. In 2020, the number of daily outpatients was 218, so the average number of patients included in this initiative was a quarter of the outpatients at the HUMV.

Another consideration is the bias included in the survey carried out by the Chamber of Pharmacists of Cantabria. Only patients who agreed to be included in the initiative participated in this survey, but this represents a quarter of the patients seen at the HUMV. There was a high percentage of patients who refused to be included in this initiative and, therefore, their opinion was not reflected in the survey. The main reason for refusal was the lack of confidentiality, as patients did not feel comfortable with confidential information about their treatment being exchanged between hospital and community pharmacists.

Finally, extraordinary circumstances during the months of the study led to many adaptations of this process in order to keep providing patients with the pharmaceutical care they required. Consequently, these circumstances do not warrant the strong conclusions drawn by Zozaya et al (1).

## References

1. Zozaya N, González-Domínguez A, Calvente N, et al. Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain. *Glob Reg Health Technol Assess* 2021;8:8-13. [Online](#)
2. Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, et al. Spanish Society of Hospital Pharmacy Position Statement on Telepharmacy: Recommendations for its implementation and development. *Farm Hosp*. 2020;44(4):174-181. [PubMed](#)
3. Margusino-Framiñán L, Fernández-Llamazares CM, Negro-Vega E, et al. ENOPEX: opinion and experience study on telepharmacy of patients in the COVID-19 pandemic in Spain. Previous results not published yet, sent to *Am J Hosp Pharm* October 30, 2020 for special number on Telemedicine.

Received: March 20, 2021

Accepted: April 25, 2021

Published online: May 4, 2021

### Corresponding author:

David Gómez Gómez  
Pharmacy Department, Marqués de Valdecilla University Hospital  
Avda. Valdecilla s/n 3  
9003 Santander (Cantabria) - Spain  
[david.gomez@scsalud.es](mailto:david.gomez@scsalud.es)



# Author's reply to comments on "Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain"

Dear Editor,

We would like to thank the Pharmacy Department of the Marques de Valdecilla University Hospital (HUMV) for their comments and clarifications regarding our article titled "Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain."

We are glad to know that our attempt to quantify the costs derived from the experience carried out last year in Cantabria has reached acknowledgment and interest for clarification. It was a pilot experience aimed to relieve the hospital from the increased burden caused by the COVID-19 pandemic and to spare patients unnecessary risks at a time of exceptional sanitary and social crisis. In fact, this was not the only Spanish region to develop such an approach, benefiting from telepharmacy.

As we stated in the article, the hospital pharmacy of HUMV was still responsible for dispensing the drugs, while informed deliveries of such drugs were carried out by community pharmacists. Bidirectional communication between the hospital pharmacy and the community pharmacy was prompted to avoid problems related to patient delivery data, as well as discrepancies between documentation and dispensed medication. In contrast with the use of a private courier, this channel of communication allowed drugs to be delivered within the pharmaceutical channel throughout the whole process.

Regarding the social costs derived from the initiative, on the one hand, we acknowledge that a relevant percentage of the patients who participated were not working at that time. Therefore, the real productivity losses averted could have been lower than estimated. Moreover, as in the majority of health-economic evaluations, we assessed productivity

losses using the human capital approach that considers the whole professional life and therefore long-term consequences. A friction cost approach that assumes that vacancies can be covered with previously unemployed or already employed workers would have undoubtedly reduced our estimations. On the other hand, caregiver productivity losses were not estimated, nor intangible costs monetized (i.e., patient suffering prevented thanks to the initiative). Intangible costs are difficult to measure and monetize. Though usually omitted, these should not be forgotten, especially during this exceptional situation where patients and their families would probably be willing to pay to avoid hospital visits.

Also, as in every economic estimation, certain assumptions were made as we stated in our limitations (e.g., average disposable income adjusted by the population size of the municipality).

Nevertheless, the relevant aspect is not the exact value of avoided cost, but the acknowledgment that certain social costs exist and have to be considered in the initiative as a whole. We want to highlight the importance of management innovations such as this initiative, led by extraordinary circumstances. We already stated that a strategy with shipment costs entirely borne by community pharmacies and/or distribution warehouses is not sustainable over time. Also, to be efficient, this type of service should not imply an extra cost over existing alternatives for the healthcare system.

This exceptional situation may be a good opportunity to improve the coordination between hospital pharmacies and community pharmacies in Spain, in order to bring benefits not only for the patients but also for the health system and the society as a whole. Further research is encouraged to enhance the available evidence about the impact of an improved coordination on the health outcomes.

---

**Received:** April 21, 2021

**Accepted:** April 25, 2021

**Published online:** May 4, 2021

**Corresponding author:**

Néboa Zozaya  
Calle Moreto, 17  
5° Dcha. 28014  
Madrid - Spain  
neboa.zozaya@weber.org.es





# Costo per responder di upadacitinib e abatacept nel trattamento dell'artrite reumatoide da moderata a grave in Italia

Roberto Caporali<sup>1</sup>, Roberto Ravasio<sup>2</sup>, Paola Raimondo<sup>2</sup>, Fausto Salaffi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Community Science (DISCCO), University of Milan and Department of Rheumatology and Medical Science, ASST Pini-COT, Milan - Italy

<sup>2</sup>Market Access Provider, Milan - Italy

<sup>3</sup>Rheumatology Clinic, "Carlo Urbani" Hospital, Department of Clinical and Molecular Science, Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN) - Italy

## Cost per responder for upadacitinib vs abatacept in patients with moderate-to-severe Rheumatoid Arthritis in Italy

**Purpose:** The objective of this economic evaluation was to compare the cost per responder between upadacitinib and abatacept (intravenous [iv] or subcutaneous [sc]) in patients with moderate-to-severe Rheumatoid Arthritis (RA) in Italy.

**Methods:** The clinical efficacy was assessed based on SELECT-CHOICE study results. The clinical efficacy of upadacitinib and abatacept (iv or sc) was measured by Clinical Remission (CR), Low Disease Activity (LDA) and American College of Rheumatology response (ACR20, 50 and 70). The treatment cost was based on the number of administrations dispensed at 12 or 24 weeks. The cost per responder was adopted as a cost-effectiveness indicator.

**Results:** Independent of the clinical efficacy measure used and the duration of treatment considered, the cost per responder was consistently lower for upadacitinib compared to abatacept (iv or sc) across all clinical measures. For example, considering the CR at 24 weeks, the cost per responder for upadacitinib was € 9,417 compared to € 17,817 for abatacept sc or to € 23,110 for abatacept iv. The differences in the cost per responder between upadacitinib and abatacept (iv or sc) increased when higher ACR response levels were considered.

**Conclusions:** These results suggested that upadacitinib is a cost-effectiveness option compared to abatacept (iv or sc) from the perspective of the Italian National Health Service in patients with moderate-to-severe Rheumatoid Arthritis in Italy.

**Keywords:** Abatacept, Cost per responder, Italian NHS, Rheumatoid Arthritis, Upadacitinib

## Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune infiammatoria cronica, caratterizzata da una sinovite persistente, che provoca la progressiva distruzione della cartilagine e l'erosione ossea, con conseguenti deformazione articolare e disabilità (1,2). L'AR è una delle malattie reumatiche più comuni al mondo, con una prevalenza che varia dallo 0,3% all'1% e un'incidenza di circa 3 casi ogni 10.000 abitanti

(3). Essa tende a manifestarsi tra i 35 e i 50 anni, con una maggiore incidenza nelle donne (rapporto di 3:1), anche se tale differenza tende a ridursi in età più avanzata (3). Secondo una stima fornita da indagini regionali, la prevalenza dell'AR in Italia sarebbe dello 0,46% (95% CI 0,33-0,59) (4). Tale dato è in linea con quello di un successivo studio epidemiologico che, condotto su quasi 5 milioni di soggetti adulti (età ≥18 anni) rappresentativi della popolazione italiana, ha stimato una prevalenza dello 0,48% e un'incidenza di 3,5 casi ogni 10.000 abitanti (5).

Secondo le raccomandazioni dell'*European League Against Rheumatism* (EULAR), la gestione dell'AR include terapie sia non farmacologiche che farmacologiche (6). Tra queste ultime, le prime che vengono prescritte sono costituite dai farmaci convenzionali sintetici antireumatici modificanti la malattia (csDMARD), come il metotrexato (MXT). Con l'obiettivo, però, di ottimizzare la risposta clinica e di ridurre la disabilità soprattutto nel lungo termine, l'approccio terapeutico si è orientato verso i farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia (bDMARD), come gli inibitori del

Received: April 20, 2021

Accepted: June 9, 2021

Published online: July 12, 2021

### Corresponding author:

Roberto Ravasio  
Market Access Provider Srl  
Via Vincenzo Monti 3  
20123 Milano - Italy  
ravasio@maprovider.com



fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa (7-11) o i farmaci sintetici mirati antireumatici modificanti la malattia (tsDMARD), come gli inibitori JAKm (12-15). bDMARD e tsDMARD rappresentano una valida alternativa, particolarmente raccomandata nei pazienti con risposta inadeguata o intolleranti a csDMARD o per i quali risulta inefficace continuare il trattamento con csDMARD (16,17).

Per la valutazione dell'attività dell'AR e della risposta al trattamento somministrato, vengono utilizzati nella pratica clinica differenti *endpoint*, tra cui i criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR) 20, 50 e 70, la remissione clinica (*Clinical Remission*, CR) e la bassa attività di malattia (*Low Disease Activity*, LDA) (18-21).

L'ACR è costituito da punteggi dicotomici che misurano l'efficacia di un trattamento valutando un numero definito di variabili di attività della malattia (definito *core set*), quali il numero delle articolazioni dolenti e tumefatte, la capacità funzionale, le proteine di fase acuta (velocità di eritrosedimentazione [VES] e proteina C reattiva [PCR]), il giudizio circa la gravità della malattia espresso sia dal medico sia dal paziente e il giudizio sull'intensità del dolore percepito dal paziente (22,23). Così strutturato, l'indice ACR si basa sull'analisi delle variazioni delle variabili del *core set* tra valore iniziale e finale, classificando la risposta al trattamento come un miglioramento del 20% (ACR20), del 50% (ACR50) o del 70% (ACR70) (22).

La CR e la LDA sono, invece, calcolate sulla base dell'indice composito DAS28 (*Disease Activity Score* 28); quest'ultimo monitora l'attività e il contestuale controllo dell'AR grazie a una scala di valori da 0 a 9,4, dove un punteggio > 5,1 indica un'elevata attività di malattia (*High Disease Activity*, HDA), un punteggio ≤ 3,2 indica una bassa attività di malattia (*Low Disease Activity*, LDA) e un punteggio ≤ 2,6 indica che la malattia è in remissione (*Clinical Remission*, CR).

Upadacitinib (tsDMARD) è un inibitore selettivo e reversibile delle JAK, somministrato per via orale. Nei test cellulari umani, upadacitinib agisce inibendo la via di segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3, con una selettività funzionale rispetto a quella dei recettori delle citochine, che avviene tramite coppie di JAK2. Upadacitinib ha recentemente ottenuto dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) l'approvazione in Europa per diverse indicazioni, tra cui il trattamento dell'AR da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (24). L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib sono state valutate in un ampio programma di studi clinici randomizzati (25-29), tra cui lo studio di fase III SELECT-CHOICE (30,31). In riferimento a quest'ultimo studio, l'efficacia e la sicurezza di upadacitinib sono state confrontate rispetto a quelle di abatacept (30,31). Abatacept è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata dell'immunoglobulina G1 umana (IgG1). Abatacept è indicato per il trattamento dell'AR attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più DMARDs, incluso metotrexato (MTX) o anti TNF-alfa. Il farmaco può essere somministrato come infusione endovenosa (ev) oppure nella formulazione sottocutanea (sc); studi di

confronto tra le due formulazioni hanno dimostrato efficacia e sicurezza paragonabili (32,33).

## Obiettivo

La presente valutazione economica è stata condotta con l'obiettivo di stimare, sulla base dei risultati clinici dello studio di confronto diretto SELECT-CHOICE (30,31), il costo per responder di upadacitinib e di abatacept nel trattamento dell'AR in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia.

## Metodi

### Premessa

L'analisi è stata sviluppata in ambiente Microsoft Excel®. In linea con i risultati clinici dello studio SELECT-CHOICE, il costo di trattamento associato alle opzioni terapeutiche è stato calcolato considerando una duplice durata di 12 e 24 settimane. I relativi costi per responder sono stati calcolati dividendo il costo totale di trattamento a 12 o a 24 settimane per gli *endpoint* di efficacia (CR, LDA, ACR20, ACR50 e ACR70) raccolti dallo studio SELECT-CHOICE (30,31).

### Popolazione

L'analisi, in linea con le caratteristiche della popolazione arruolata nello studio SELECT-CHOICE (30,31), ha considerato i pazienti adulti con diagnosi di AR in fase attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia.

### Dati clinici

Gli *endpoint* di efficacia considerati nella presente analisi riflettono i risultati dello studio SELECT-CHOICE, multicentrico, di fase III, in doppio cieco, controllato, di 24 settimane in cui pazienti adulti (età media: 55 anni, femmine: 82%) con AR da moderata a grave sono stati randomizzati (rapporto 1:1) a ricevere upadacitinib orale (os) (n = 303) o abatacept ev (n = 309) (30,31). Entrambi i trattamenti sono stati somministrati in combinazione con csDMARD (30,31). La Tabella I riporta il dettaglio degli *endpoint* dello studio clinico SELECT-CHOICE a 12 e a 24 settimane di trattamento qui considerati: i) la percentuale di pazienti con CR (punteggio DAS 28-CRP ≤ 2,6), ii) la percentuale di pazienti che ha raggiunto la LDA (punteggio DAS 28-CRP ≤ 3,2) e iii) la percentuale di pazienti con risposta ACR20, ACR50 e ACR70 (30,31).

### Trattamenti considerati

Dal momento che, in riferimento al setting di pazienti qui considerato, abatacept è disponibile e rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) anche nella formulazione sc, si è ritenuto opportuno estendere il confronto di upadacitinib rispetto anche a questa ulteriore opzione di trattamento.



**TABELLA I** - Endpoint dello studio SELECT-CHOICE valutati nella presente analisi economica

| Endpoint                 | Upadacitinib<br>(n = 303) | Abatacept<br>(n = 309) | p         |
|--------------------------|---------------------------|------------------------|-----------|
| <b>12 settimane</b>      |                           |                        |           |
| - CR (DAS 28-CRP ≤ 2,6)  | 30%                       | 13%                    | p ≤ 0,001 |
| - LDA (DAS 28-CRP ≤ 3,2) | 50%                       | 29%                    | p ≤ 0,001 |
| - ACR20                  | 76%                       | 66%                    | p ≤ 0,05  |
| - ACR50                  | 46%                       | 34%                    | p ≤ 0,01  |
| - ACR70                  | 22%                       | 14%                    | p ≤ 0,01  |
| <b>24 settimane</b>      |                           |                        |           |
| - CR (DAS 28-CRP ≤ 2,6)  | 46%                       | 31%                    | p ≤ 0,001 |
| - LDA (DAS 28-CRP ≤ 3,2) | 63%                       | 48%                    | p ≤ 0,001 |
| - ACR20                  | 79%                       | 74%                    | n.s.      |
| - ACR50                  | 59%                       | 50%                    | p < 0,05  |
| - ACR70                  | 37%                       | 27%                    | p < 0,01  |

n.s. = non significativo.

Dato che i risultati dello studio clinico SELECT-CHOICE sono riferiti alla sola formulazione ev, si è arrivati a considerare, sulla base degli esiti di due studi di confronto (32,33), un'efficacia e una sicurezza uguali tra le due formulazioni, così da applicare ad abatacept sc gli stessi valori degli endpoint associati alla formulazione ev.

### Orizzonte temporale

Il calcolo del costo per responder è stato effettuato lungo un duplice orizzonte temporale di 12 e 24 settimane, in linea con i *timepoint* considerati nello studio SELECT-CHOICE (30,31). Si ritiene che tali orizzonti temporali, soprattutto quello a 24 settimane, siano idonei a rilevare, tra le opzioni considerate, eventuali differenze in termini sia di efficacia (CR, LDA, e ACR) che di costo di trattamento.

**TABELLA II** - Schema e numero di somministrazioni a 12 e a 24 settimane

| Farmaco             | Posologia  | Numero somministrazioni |
|---------------------|--|-------------------------|
| <b>12 settimane</b> |  |                         |
| Upadacitinib        | Una compressa da 15 mg una volta al giorno   | 84                      |
| Abatacept ev*       | Prima infusione della durata di 30 minuti alla dose di 500 mg (peso corporeo <60 kg), 750 mg (da ≥60 kg a ≤100 kg) e 1.000 mg (≥100 kg). Somministrazione 2 e 4 settimane dopo la prima infusione e, successivamente, ogni 4 settimane | 4                       |
| Abatacept sc        | 125 mg una volta a settimana   | 12                      |
| <b>24 settimane</b> |  |                         |
| Upadacitinib        | Una compressa da 15 mg una volta al giorno   | 168                     |
| Abatacept ev*       | Prima infusione della durata di 30 minuti alla dose di 500 mg (peso corporeo <60 kg), 750 mg (da ≥60 kg a ≤100 kg) e 1.000 mg (≥100 kg). Somministrazione 2 e 4 settimane dopo la prima infusione e, successivamente, ogni 4 settimane | 7                       |
| Abatacept sc        | 125 mg una volta a settimana   | 24                      |

\*Nella presente analisi, è stato considerato un paziente con peso medio di 70 kg.

### Prospettiva di analisi

L'analisi economica è stata condotta nella prospettiva del SSN considerando i soli costi (diretti sanitari) determinati dalla terapia farmacologica d'elezione (upadacitinib o abatacept). Il costo per i csDMARD non è stato incluso poiché, costituendo questi ultimi la "background therapy" somministrata a tutti i pazienti dello studio SELECT-CHOICE, di fatto non determinano una differenza incrementale in termini di consumi e di costi per upadacitinib e abatacept (30,31). Non è stato incluso nella valutazione alcun costo per la gestione di eventuali eventi avversi gravi, poiché, alla luce dei profili di sicurezza riportati nello studio SELECT-CHOICE (upadacitinib: 3,3%; abatacept: 1,6%), non sono emerse differenze significative tali da influenzare sensibilmente l'analisi del costo per responder (30,31). Sebbene i farmaci siano caratterizzati da differenti vie di somministrazione (os, ev e sc), in via conservativa, non è stato considerato alcun costo a carico del SSN per l'erogazione di tale attività. Infine, si è ritenuto opportuno non valorizzare l'attività di monitoraggio del farmaco somministrato in quanto in letteratura non sono presenti analisi economiche che, nel trattamento dell'AR, abbiano stimato i consumi e i costi ad essa associati, distinguendo tra farmaci biologici caratterizzati da differenti vie di somministrazione. Così facendo, si è stabilito che la gestione dell'attività di monitoraggio non determina differenziali di costo di trattamento tra le alternative qui considerate.

### Schema di somministrazione

La Tabella II riporta lo schema posologico e il numero di somministrazioni di upadacitinib e abatacept (ev o sc) a 12 e a 24 settimane di trattamento. Dal momento che il dosaggio della formulazione ev di abatacept è peso-dipendente, per stimarne il relativo costo di trattamento è stato considerato un paziente standard con peso medio corporeo di 70 kg.

### Costo di acquisizione dei medicinali considerati

Sia per upadacitinib che per abatacept ev o sc è stato considerato il prezzo ex-factory al netto degli sconti temporanei di

legge (Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, GU n° 156 del 7 luglio 2006 e successiva Determinazione AIFA del 9 febbraio 2007, GU n° 57 del 9 marzo 2007 e proroghe). Per upadacitinib è stato considerato un prezzo di € 722,00 per la confezione da 28 compresse da 15 mg, mentre, per abatacept, è stato considerato un prezzo di € 1.023,44 e di € 920,55 per la confezione da 3 flaconcini da 250 mg e per la confezione da 4 siringhe da 125 mg, rispettivamente. A differenza di upadacitinib, che aderisce a entrambi gli sconti temporanei di legge (-5% e -5%), abatacept aderisce a un solo sconto di legge (-5%) e alla procedura di *pay-back*. Con l'obiettivo di rendere omogeneo il confronto in termini di costo, si è deciso di uniformare le scontistiche considerando per abatacept (ev o sc) uno sconto del 5% come *proxy* della procedura di *pay-back*.

### Analisi di sensibilità

Dal momento che quello considerato nel caso base potrebbe non riflettere il reale prezzo di cessione dei farmaci praticato alle strutture sanitarie, è stata condotta un'analisi di sensibilità finalizzata a stimare l'impatto sul costo per responder di alcune ipotesi di sconto sul prezzo di upadacitinib e abatacept (ev o sc). È stato, quindi, ipotizzato che ai farmaci possano essere praticati degli ulteriori sconti compresi tra lo 0% e il 25% (0%, 5%, 10%, 15%, 20% e 25%). L'analisi di sensibilità, tramite tabelle a matrice, mostra tutti i possibili confronti dei valori di costo per responder a 12 e a 24 settimane, calcolati per ogni *endpoint* considerato.

Sulla base delle evidenze dello studio SELECT-CHOICE si è assunto che non vi siano significative differenze in termini di

eventi avversi gravi tra le opzioni considerate, così da escluderne il costo di gestione dal calcolo del costo per responder. Dato che lo studio SELECT-CHOICE riporta, però, a 24 settimane, una maggiore incidenza di eventi avversi gravi di upadacitinib rispetto ad abatacept (3,3% vs 1,6%), è sembrato opportuno ricalcolare il costo per responder del caso base a 24 settimane, includendo anche questa voce di costo. Sulla base dei dati raccolti dallo studio SELECT-CHOICE, sono state individuate le tipologie di eventi avversi gravi, considerando che la manifestazione di ognuno di essi determinasse il ricovero ospedaliero; questi ultimi sono stati valorizzati tramite le relative tariffe DRG. Così facendo, è stato determinato un costo medio per paziente per la gestione degli eventi avversi trattato con abatacept (ev o sc) di € 44,43 o con upadacitinib di € 111,07 (Tab. III).

### Risultati

#### Costo per responder a 12 e a 24 settimane

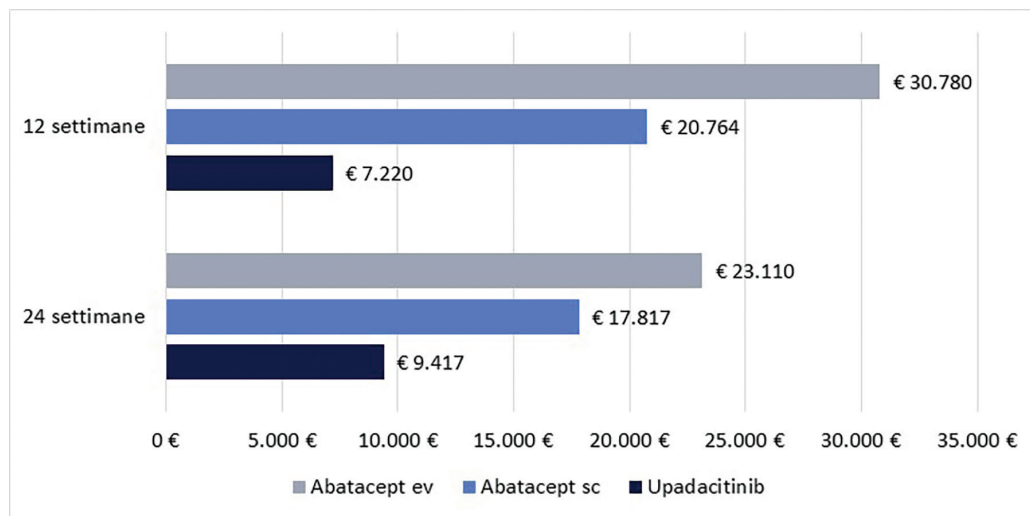
La Figura 1 riporta il costo per responder a 12 e a 24 settimane di upadacitinib e abatacept (ev o sc) calcolato rispetto alla CR. Upadacitinib determina il minor costo per responder, con una differenza compresa nel range di € 13.544-€ 23.560 a 12 settimane e di € 8.400-€ 13.693 a 24 settimane.

La Figura 2 illustra, invece, il costo per responder calcolato rispetto alla LDA. A 12 settimane, il costo per responder è risultato di € 4.332 per upadacitinib e di € 9.523 e di € 14.116 per abatacept sc ed ev, rispettivamente (range differenza: € 5.191-€ 9.784). A 24 settimane, il costo per responder è

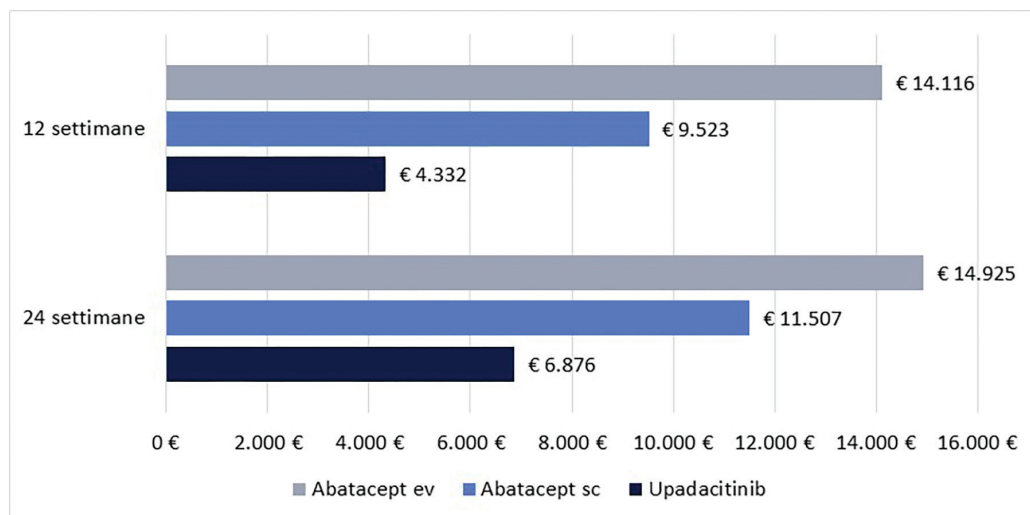
TABELLA III - Costo medio grave evento avverso per paziente

| Evento avverso                  | DRG    | Tariffa    | % EA abatacept | % EA upadacitinib |
|---------------------------------|--------|------------|----------------|-------------------|
| Malattia cardiaca               | DRG122 | € 3.443,34 | 0,0%           | 0,3%              |
| Malattia gastrointestinale      | DRG183 | € 1.170,28 | 0,0%           | 0,3%              |
| Artrite settica                 | DRG242 | € 3.571,35 | 0,0%           | 0,3%              |
| Polmonite                       | DRG090 | € 2.206,71 | 0,3%           | 0,3%              |
| Pielonefrite                    | DRG321 | € 1.832,75 | 0,0%           | 0,3%              |
| Sepsi                           | DRG576 | € 4.236,45 | 0,3%           | 0,0%              |
| Frattura della pelvi            | DRG236 | € 3.477,45 | 0,0%           | 0,3%              |
| Compressione frattura spinale   | DRG009 | € 4.681,95 | 0,3%           | 0,0%              |
| Disidratazione                  | DRG297 | € 2.265,08 | 0,0%           | 0,3%              |
| Osteoartrite                    | DRG245 | € 1.230,22 | 0,0%           | 0,3%              |
| Malattia motoneurone            | DRG012 | € 3.570,45 | 0,0%           | 0,3%              |
| Sincope                         | DRG142 | € 1.108,56 | 0,3%           | 0,0%              |
| Aborto spontaneo                | DRG381 | € 1.206,00 | 0,0%           | 0,3%              |
| Epistassi                       | DRG066 | € 1.424,24 | 0,0%           | 0,3%              |
| Versamento pleurico             | DRG086 | € 3.402,18 | 0,0%           | 0,3%              |
| Embolia polmonare               | DRG078 | € 3.804,09 | 0,0%           | 0,3%              |
| Sindrome tosse vie resp. sup.   | DRG069 | € 1.495,82 | 0,3%           | 0,0%              |
| Ipertensione                    | DRG134 | € 1.049,74 | 0,0%           | 0,3%              |
| <b>Costo medio per paziente</b> |        |            | <b>€ 44,43</b> | <b>€ 111,07</b>   |

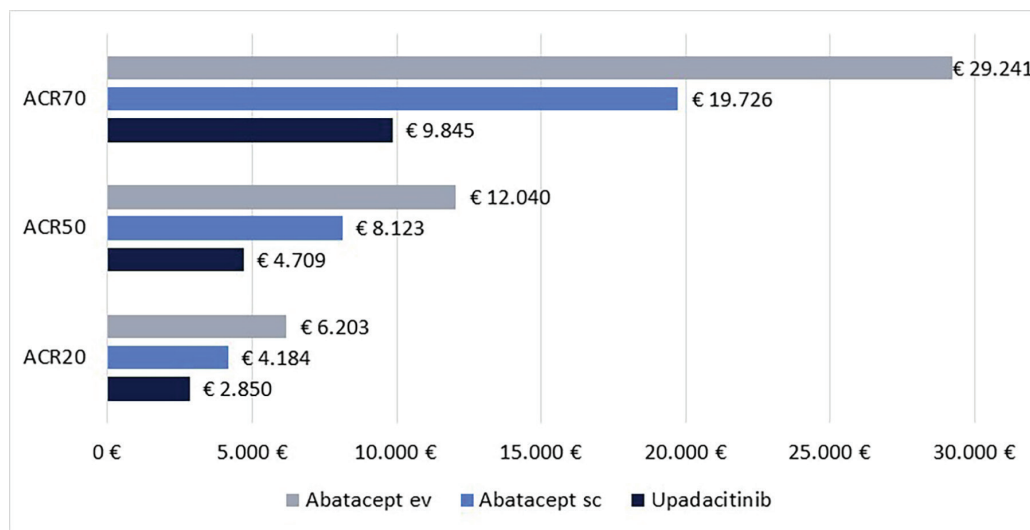




**Fig. 1** - Clinical Remission: costo per responder a 12 e a 24 settimane.



**Fig. 2** - Low Disease Activity: costo per responder a 12 e a 24 settimane.

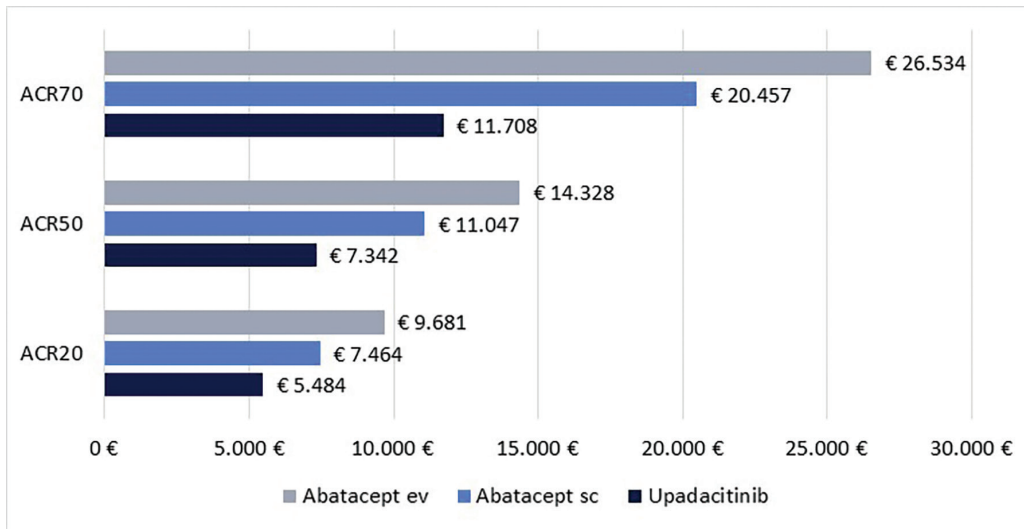


**Fig. 3** - ACR20, ACR50 e ACR70: costo per responder a 12 settimane.

risultato di € 6.876 per upadacitinib, di € 11.507 per abatacept sc e di € 14.925 per abatacept ev (range differenza: € 4.631-€ 8.049).

Infine, le Figure 3 e 4 riportano il costo per responder calcolato rispetto ai criteri di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 alla settimana 12 e alla settimana 24, rispettivamente. Anche





**Fig. 4** - ACR20, ACR50 e ACR70: costo per responder a 24 settimane.

in questa ulteriore serie di confronti upadacitinib determina sempre il minor costo per responder. In particolare, questi risultati suggeriscono come, all'aumentare della valutazione del miglioramento della risposta clinica (da ACR20 ad ACR70), cresca anche la differenza del costo per responder a favore di upadacitinib. Per esempio, a 12 settimane, si va da un range di differenza del costo per responder a vantaggio di upadacitinib di € 1.334-€ 3.353 per ACR20 a uno di € 9.881-€ 19.396 per ACR70. A 24 settimane, il range di riduzione del costo

per responder a vantaggio di upadacitinib passa da € 1.980-€ 4.198 per ACR20 a € 8.749-€ 14.826 per ACR70.

**Analisi di sensibilità**

I risultati dell'analisi di sensibilità, finalizzata a stimare l'impatto di alcune ipotesi di sconto adottate per il calcolo del costo per responder di upadacitinib e di abatacept (ev o sc), sono riportati nelle Figure 5-9. Indipendentemente

**A - CR a 12 settimane**

|                       |                         | Sconto % Abatacept sc | 0%      | 5%      | 10%     | 15%     | 20%     | 25% |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|
| Sconto % Upadacitinib | Costo per responder (€) | 20.764                | 19.726  | 18.688  | 17.650  | 16.611  | 15.573  |     |
| 0%                    | 7.220                   | -13.544               | -12.506 | -11.468 | -10.430 | -9.391  | -8.353  |     |
| 5%                    | 6.859                   | -13.905               | -12.867 | -11.829 | -10.791 | -9.752  | -8.714  |     |
| 10%                   | 6.498                   | -14.266               | -13.228 | -12.190 | -11.152 | -10.113 | -9.075  |     |
| 15%                   | 6.137                   | -14.627               | -13.589 | -12.551 | -11.513 | -10.474 | -9.436  |     |
| 20%                   | 5.776                   | -14.988               | -13.950 | -12.912 | -11.874 | -10.835 | -9.797  |     |
| 25%                   | 5.415                   | -15.349               | -14.311 | -13.273 | -12.235 | -11.196 | -10.158 |     |

**B - CR a 24 settimane**

|                       |                         | Sconto % Abatacept sc | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25% |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
| Sconto % Upadacitinib | Costo per responder (€) | 17.817                | 16.926 | 16.035 | 15.145 | 14.254 | 13.363 |     |
| 0%                    | 9.417                   | -8.400                | -7.509 | -6.618 | -5.727 | -4.836 | -3.945 |     |
| 5%                    | 8.947                   | -8.871                | -7.980 | -7.089 | -6.198 | -5.307 | -4.416 |     |
| 10%                   | 8.476                   | -9.341                | -8.451 | -7.560 | -6.669 | -5.778 | -4.887 |     |
| 15%                   | 8.005                   | -9.812                | -8.921 | -8.031 | -7.140 | -6.249 | -5.358 |     |
| 20%                   | 7.534                   | -10.283               | -9.392 | -8.501 | -7.611 | -6.720 | -5.829 |     |
| 25%                   | 7.063                   | -10.754               | -9.863 | -8.972 | -8.081 | -7.191 | -6.300 |     |

**C - CR a 12 settimane**

|                       |                         | Sconto % Abatacept ev | 0%      | 5%      | 10%     | 15%     | 20%     | 25% |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|
| Sconto % Upadacitinib | Costo per responder (€) | 30.780                | 29.241  | 27.702  | 26.163  | 24.624  | 23.085  |     |
| 0%                    | 7.220                   | -13.544               | -12.506 | -11.468 | -10.430 | -9.391  | -8.353  |     |
| 5%                    | 6.859                   | -13.905               | -12.867 | -11.829 | -10.791 | -9.752  | -8.714  |     |
| 10%                   | 6.498                   | -14.266               | -13.228 | -12.190 | -11.152 | -10.113 | -9.075  |     |
| 15%                   | 6.137                   | -14.627               | -13.589 | -12.551 | -11.513 | -10.474 | -9.436  |     |
| 20%                   | 5.776                   | -14.988               | -13.950 | -12.912 | -11.874 | -10.835 | -9.797  |     |
| 25%                   | 5.415                   | -15.349               | -14.311 | -13.273 | -12.235 | -11.196 | -10.158 |     |

**D - CR a 24 settimane**

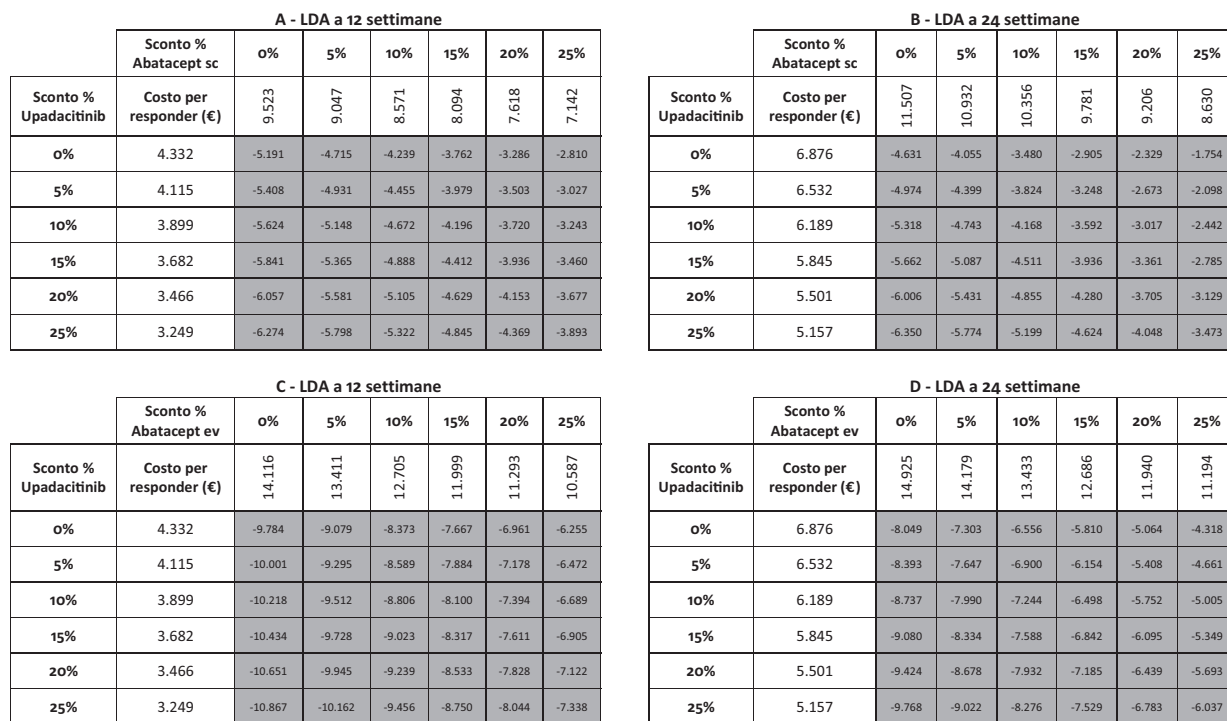
|                       |                         | Sconto % Abatacept ev | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25% |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
| Sconto % Upadacitinib | Costo per responder (€) | 23.110                | 21.954 | 20.799 | 19.643 | 18.488 | 17.332 |     |
| 0%                    | 9.417                   | -8.400                | -7.509 | -6.618 | -5.727 | -4.836 | -3.945 |     |
| 5%                    | 8.947                   | -8.871                | -7.980 | -7.089 | -6.198 | -5.307 | -4.416 |     |
| 10%                   | 8.476                   | -9.341                | -8.451 | -7.560 | -6.669 | -5.778 | -4.887 |     |
| 15%                   | 8.005                   | -9.812                | -8.921 | -8.031 | -7.140 | -6.249 | -5.358 |     |
| 20%                   | 7.534                   | -10.283               | -9.392 | -8.501 | -7.611 | -6.720 | -5.829 |     |
| 25%                   | 7.063                   | -10.754               | -9.863 | -8.972 | -8.081 | -7.191 | -6.300 |     |

**Fig. 5** - Analisi di sensibilità sconto costo per responder a 12 e a 24 settimane: Clinical Remission.

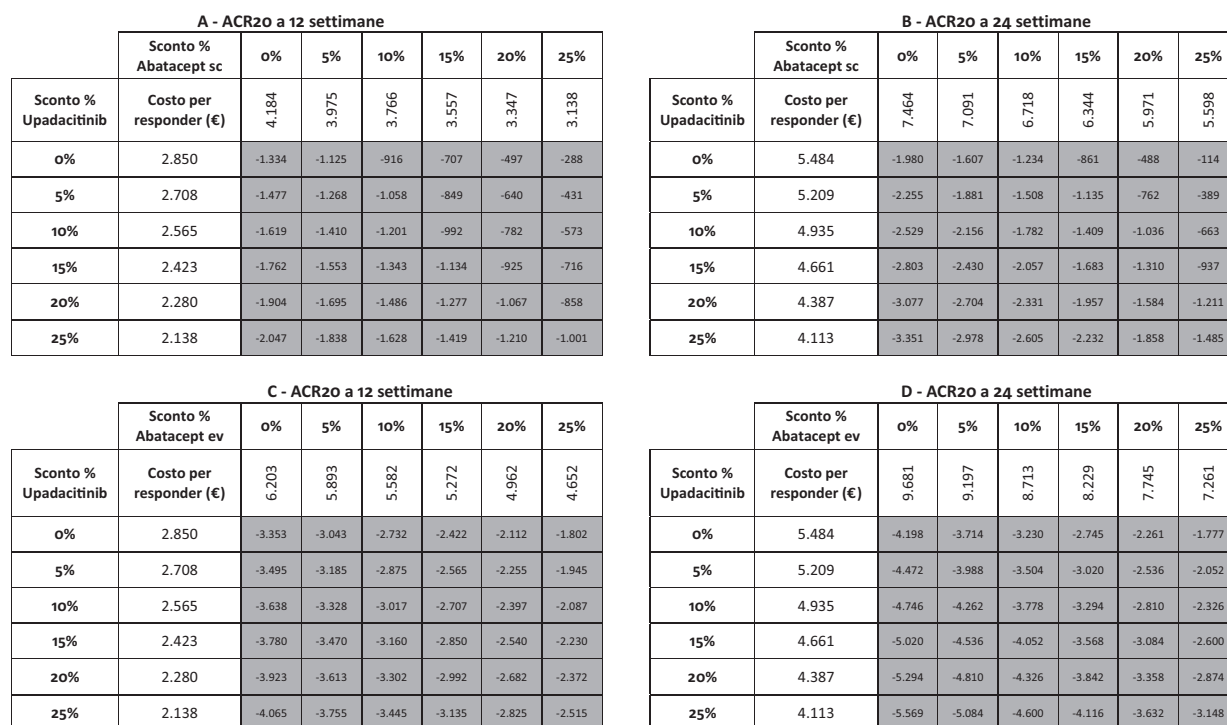
Note: A = CR a 12 settimane upadacitinib vs abatacept sc; B = CR a 24 settimane upadacitinib vs abatacept sc; C = CR a 12 settimane upadacitinib vs abatacept ev; D = CR a 24 settimane upadacitinib vs abatacept ev.

Legenda: grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di abatacept ev o sc; nero = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di abatacept ev o sc.





**Fig. 6 -** Analisi di sensibilità sconto costo per responder a 12 e 24 settimane: Low Disease Activity.  
 Note: A = LDA a 12 settimane upadacitinib vs abatacept sc; B = LDA a 24 settimane upadacitinib vs abatacept sc; C = LDA a 12 settimane upadacitinib vs abatacept ev; D = LDA a 24 settimane upadacitinib vs abatacept ev.  
 Legenda: grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di abatacept ev o sc; nero = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di abatacept ev o sc.



**Fig. 7 -** Analisi di sensibilità sconto costo per responder a 12 e 24 settimane: ACR20.  
 Note: A = ACR20 a 12 settimane upadacitinib vs abatacept sc; B = ACR20 a 24 settimane upadacitinib vs abatacept sc; C = ACR20 a 12 settimane upadacitinib vs abatacept ev; D = ACR20 a 24 settimane upadacitinib vs abatacept ev.  
 Legenda: grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di abatacept ev o sc; nero = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di abatacept ev o sc.



| A - ACR50 a 12 settimane |                         |                       |        |        |        |        |        |     |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
|                          |                         | Sconto % Abatacept sc | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25% |
| Sconto % Upadacitinib    | Costo per responder (€) | 8.123                 | 7.716  | 7.310  | 6.904  | 6.498  | 6.092  |     |
| 0%                       | 4.709                   | -3.414                | -3.008 | -2.602 | -2.195 | -1.789 | -1.383 |     |
| 5%                       | 4.473                   | -3.649                | -3.243 | -2.837 | -2.431 | -2.025 | -1.619 |     |
| 10%                      | 4.238                   | -3.885                | -3.479 | -3.072 | -2.666 | -2.260 | -1.854 |     |
| 15%                      | 4.002                   | -4.120                | -3.714 | -3.308 | -2.902 | -2.496 | -2.089 |     |
| 20%                      | 3.767                   | -4.356                | -3.949 | -3.543 | -3.137 | -2.731 | -2.325 |     |
| 25%                      | 3.532                   | -4.591                | -4.185 | -3.779 | -3.373 | -2.966 | -2.560 |     |

| B - ACR50 a 24 settimane |                         |                       |        |        |        |        |        |     |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
|                          |                         | Sconto % Abatacept sc | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25% |
| Sconto % Upadacitinib    | Costo per responder (€) | 11.047                | 10.494 | 9.942  | 9.390  | 8.837  | 8.285  |     |
| 0%                       | 7.342                   | -3.704                | -3.152 | -2.600 | -2.047 | -1.495 | -943   |     |
| 5%                       | 6.975                   | -4.071                | -3.519 | -2.967 | -2.414 | -1.862 | -1.310 |     |
| 10%                      | 6.608                   | -4.438                | -3.886 | -3.334 | -2.781 | -2.229 | -1.677 |     |
| 15%                      | 6.241                   | -4.806                | -4.253 | -3.701 | -3.149 | -2.596 | -2.044 |     |
| 20%                      | 5.874                   | -5.173                | -4.620 | -4.068 | -3.516 | -2.963 | -2.411 |     |
| 25%                      | 5.507                   | -5.540                | -4.987 | -4.435 | -3.883 | -3.331 | -2.778 |     |

| C - ACR50 a 12 settimane |                         |                       |        |        |        |        |        |     |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
|                          |                         | Sconto % Abatacept ev | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25% |
| Sconto % Upadacitinib    | Costo per responder (€) | 12.040                | 11.438 | 10.836 | 10.234 | 9.632  | 9.030  |     |
| 0%                       | 4.709                   | -7.332                | -6.730 | -6.128 | -5.526 | -4.924 | -4.322 |     |
| 5%                       | 4.473                   | -7.567                | -6.965 | -6.363 | -5.761 | -5.159 | -4.557 |     |
| 10%                      | 4.238                   | -7.803                | -7.201 | -6.599 | -5.997 | -5.395 | -4.793 |     |
| 15%                      | 4.002                   | -8.038                | -7.436 | -6.834 | -6.232 | -5.630 | -5.028 |     |
| 20%                      | 3.767                   | -8.274                | -7.671 | -7.069 | -6.467 | -5.865 | -5.263 |     |
| 25%                      | 3.532                   | -8.509                | -7.907 | -7.305 | -6.703 | -6.101 | -5.499 |     |

| D - ACR50 a 24 settimane |                         |                       |        |        |        |        |        |     |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
|                          |                         | Sconto % Abatacept ev | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25% |
| Sconto % Upadacitinib    | Costo per responder (€) | 14.328                | 13.612 | 12.895 | 12.179 | 11.463 | 10.746 |     |
| 0%                       | 7.342                   | -6.986                | -6.269 | -5.553 | -4.837 | -4.120 | -3.404 |     |
| 5%                       | 6.975                   | -7.353                | -6.636 | -5.920 | -5.204 | -4.487 | -3.771 |     |
| 10%                      | 6.608                   | -7.720                | -7.004 | -6.287 | -5.571 | -4.854 | -4.138 |     |
| 15%                      | 6.241                   | -8.087                | -7.371 | -6.654 | -5.938 | -5.222 | -4.505 |     |
| 20%                      | 5.874                   | -8.454                | -7.738 | -7.021 | -6.305 | -5.589 | -4.872 |     |
| 25%                      | 5.507                   | -8.821                | -8.105 | -7.389 | -6.672 | -5.956 | -5.239 |     |

Fig. 8 - Analisi di sensibilità sconto costo per responder a 12 e a 24 settimane: ACR50.

Note: A = ACR50 a 12 settimane upadacitinib vs abatacept sc; B = ACR50 a 24 settimane upadacitinib vs abatacept sc; C = ACR50 a 12 settimane upadacitinib vs abatacept ev; D = ACR50 a 24 settimane upadacitinib vs abatacept ev.

Legenda: grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di abatacept ev o sc; nero = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di abatacept ev o sc.

| A - ACR70 a 12 settimane |                         |                       |         |         |        |        |        |     |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|---------|---------|--------|--------|--------|-----|
|                          |                         | Sconto % Abatacept sc | 0%      | 5%      | 10%    | 15%    | 20%    | 25% |
| Sconto % Upadacitinib    | Costo per responder (€) | 19.726                | 18.740  | 17.753  | 16.767 | 15.781 | 14.795 |     |
| 0%                       | 9.845                   | -9.881                | -8.894  | -7.908  | -6.922 | -5.935 | -4.949 |     |
| 5%                       | 9.353                   | -10.373               | -9.387  | -8.400  | -7.414 | -6.428 | -5.441 |     |
| 10%                      | 8.861                   | -10.865               | -9.879  | -8.893  | -7.906 | -6.920 | -5.934 |     |
| 15%                      | 8.369                   | -11.357               | -10.371 | -9.385  | -8.399 | -7.412 | -6.426 |     |
| 20%                      | 7.876                   | -11.850               | -10.863 | -9.877  | -8.891 | -7.904 | -6.918 |     |
| 25%                      | 7.384                   | -12.342               | -11.356 | -10.369 | -9.383 | -8.397 | -7.410 |     |

| B - ACR70 a 24 settimane |                         |                       |         |        |        |        |        |     |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|---------|--------|--------|--------|--------|-----|
|                          |                         | Sconto % Abatacept sc | 0%      | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25% |
| Sconto % Upadacitinib    | Costo per responder (€) | 20.457                | 19.434  | 18.411 | 17.388 | 16.365 | 15.343 |     |
| 0%                       | 11.708                  | -8.749                | -7.726  | -6.703 | -5.680 | -4.657 | -3.634 |     |
| 5%                       | 11.123                  | -9.334                | -8.311  | -7.288 | -6.265 | -5.243 | -4.220 |     |
| 10%                      | 10.537                  | -9.919                | -8.897  | -7.874 | -6.851 | -5.828 | -4.805 |     |
| 15%                      | 9.952                   | -10.505               | -9.482  | -8.459 | -7.436 | -6.413 | -5.391 |     |
| 20%                      | 9.366                   | -11.090               | -10.067 | -9.045 | -8.022 | -6.999 | -5.976 |     |
| 25%                      | 8.781                   | -11.676               | -10.653 | -9.630 | -8.607 | -7.584 | -6.561 |     |

| C - ACR70 a 12 settimane |                         |                       |         |         |         |         |         |     |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|
|                          |                         | Sconto % Abatacept ev | 0%      | 5%      | 10%     | 15%     | 20%     | 25% |
| Sconto % Upadacitinib    | Costo per responder (€) | 29.241                | 27.779  | 26.317  | 24.855  | 23.393  | 21.931  |     |
| 0%                       | 9.845                   | -19.396               | -17.934 | -16.472 | -15.010 | -13.547 | -12.085 |     |
| 5%                       | 9.353                   | -19.888               | -18.426 | -16.964 | -15.502 | -14.040 | -12.578 |     |
| 10%                      | 8.861                   | -20.380               | -18.918 | -17.456 | -15.994 | -14.532 | -13.070 |     |
| 15%                      | 8.369                   | -20.873               | -19.410 | -17.948 | -16.486 | -15.024 | -13.562 |     |
| 20%                      | 7.876                   | -21.365               | -19.903 | -18.441 | -16.979 | -15.517 | -14.054 |     |
| 25%                      | 7.384                   | -21.857               | -20.395 | -18.933 | -17.471 | -16.009 | -14.547 |     |

| D - ACR70 a 24 settimane |                         |                       |         |         |         |         |         |     |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|
|                          |                         | Sconto % Abatacept ev | 0%      | 5%      | 10%     | 15%     | 20%     | 25% |
| Sconto % Upadacitinib    | Costo per responder (€) | 26.534                | 25.207  | 23.880  | 22.554  | 21.227  | 19.900  |     |
| 0%                       | 11.708                  | -14.826               | -13.499 | -12.172 | -10.845 | -9.519  | -8.192  |     |
| 5%                       | 11.123                  | -15.411               | -14.084 | -12.758 | -11.431 | -10.104 | -8.778  |     |
| 10%                      | 10.537                  | -15.996               | -14.670 | -13.343 | -12.016 | -10.690 | -9.363  |     |
| 15%                      | 9.952                   | -16.582               | -15.255 | -13.928 | -12.602 | -11.275 | -9.948  |     |
| 20%                      | 9.366                   | -17.167               | -15.840 | -14.514 | -13.187 | -11.860 | -10.534 |     |
| 25%                      | 8.781                   | -17.753               | -16.426 | -15.099 | -13.773 | -12.446 | -11.119 |     |

Fig. 9 - Analisi di sensibilità sconto costo per responder a 12 e a 24 settimane: ACR70.

Note: A = ACR70 a 12 settimane upadacitinib vs abatacept sc; B = ACR70 a 24 settimane upadacitinib vs abatacept sc; C = ACR70 a 12 settimane upadacitinib vs abatacept ev; D = ACR70 a 24 settimane upadacitinib vs abatacept ev.

Legenda: grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di abatacept ev o sc; nero = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di abatacept ev o sc.



**TABELLA IV** - Analisi di sensibilità: costo per responder a 24 settimane, inclusi i costi per la gestione degli eventi avversi gravi

| Endpoint                                  | Upadacitinib | Abatacept | Abatacept |
|---|--------------|-----------|-----------|
|   |              | ev        | sc        |
| <b>Costo per responder a 24 settimane</b> |              |           |           |
| - CR (DAS 28-CRP $\leq$ 2,6)              | € 9.417      | € 23.110  | € 17.817  |
| - LDA (DAS 28-CRP $\leq$ 3,2)             | € 6.876      | € 14.925  | € 11.507  |
| - ACR20                                   | € 5.484      | € 9.681   | € 7.464   |
| - ACR50                                   | € 7.342      | € 14.328  | € 11.047  |
| - ACR70                                   | € 11.708     | € 26.534  | € 20.457  |

dall'endpoint e dal timepoint considerato, upadacitinib evidenzia sempre il minor costo per responder rispetto a tutte le possibili combinazioni di sconto applicate ad abatacept ev o sc.

Nella Tabella IV sono, infine, riportati i risultati dell'analisi di sensibilità, nella quale, rispetto al caso base, è stato aggiunto al costo per il farmaco quello per la gestione degli eventi avversi gravi. In tutti i confronti a 24 settimane, upadacitinib risulta essere costo-efficace rispetto ad abatacept ev o sc.

## Discussione

Nella presente analisi, il costo per responder è stato utilizzato quale indicatore per pesare i benefici clinici e i costi di trattamento associati all'utilizzo di upadacitinib o di abatacept (ev o sc) nel trattamento di pazienti adulti con diagnosi di AR in fase attiva da moderata a severa, che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia.

Grazie a una maggiore efficacia, valutata tramite differenti endpoint (CR, LDA, ACR20, ACR50 e ACR70) e timepoint (12 e 24 settimane), upadacitinib determina in ogni confronto il minor costo per responder rispetto ad abatacept ev o sc. L'analisi economica poggia le proprie basi cliniche sui risultati dello studio SELECT-CHOICE, che ha valutato l'efficacia delle due molecole nel trattamento dell'AR da moderata a severa (30,31). Nello studio SELECT-CHOICE, upadacitinib è stato confrontato con la sola formulazione ev di abatacept; però, dato che, nell'attuale pratica clinica, anche la formulazione sc di abatacept viene prescritta per questo setting di pazienti, ci è sembrato opportuno inserire nel confronto anche quest'ultima. Ciò è stato possibile assumendo, alla luce dei risultati di due studi di confronto, un'efficacia e una sicurezza paragonabili tra le due formulazioni (32,33). I valori degli endpoint associati ad abatacept ev sono stati, quindi, applicati anche alla formulazione sc.

Dal momento che, nella conduzione di analisi economiche, si devono spesso utilizzare dati clinici forniti da analisi aggregate o da confronti indiretti con tutti i limiti del caso (popolazioni non sovrapponibili, indicatori clinici non omogenei, ecc.), la disponibilità di uno studio che abbia, invece, confrontato direttamente i due trattamenti qui considerati costituisce un punto di forza della presente analisi. La scelta degli endpoint, in linea con la metodologia adottata dallo studio SELECT-CHOICE (30,31), è ricaduta sulla CR, sulla LDA

e sull'indice ACR. Purtroppo, non è stato possibile validare la dimensione clinica del confronto, in quanto in letteratura sembrerebbero non essere presenti altri confronti diretti condotti tra i due farmaci nel trattamento dell'AR.

L'analisi di sensibilità ha permesso, invece, di validare la dimensione economica del confronto, valutando l'impatto di eventuali scontistiche applicate ai prezzi dei farmaci considerati, in quanto il prezzo ex-factory al netto delle riduzioni temporanee di legge potrebbe non riflettere l'attuale prezzo di cessione praticato alle strutture sanitarie. Ipotizzando, quindi, una scontistica compresa tra l'1% e il 25% per i farmaci considerati, sono state valutate tutte le possibili combinazioni di costo per responder in termini di endpoint e timepoint. Anche a fronte di significative riduzioni del prezzo di abatacept (sc o ev), upadacitinib rimarrebbe l'alternativa costo-efficace.

Nella valutazione economica delle tecnologie sanitarie, le Linee Guida nazionali (34) e internazionali (35,36) raccomandano l'uso di un orizzonte temporale idoneo a catturare le differenze più importanti in termini sia di efficacia che di costo di trattamento. Nella presente analisi, la scelta di un orizzonte temporale a 12 e a 24 settimane è stata dettata dai timepoint adottati dallo studio SELECT-CHOICE (30,31). Malgrado ciò, si sottolinea come soprattutto le 24 settimane rappresentino in letteratura (37) l'orizzonte temporale più frequentemente utilizzato per valutare l'efficacia di un farmaco nel trattamento dell'AR. Si considera, inoltre, che un periodo di sei mesi sia sufficiente anche a catturare le differenze più importanti in termini di costo di trattamento. Ci si aspetta che, in futuro, vengano condotte analisi *real life* per corroborare sul lungo periodo i risultati qui trovati. Queste analisi potrebbero, inoltre, essere condotte con l'obiettivo di raccogliere dati su aspetti non trattati in questa sede, quali compliance al trattamento e persistenza.

Dalla presente analisi sono stati esclusi i costi correlati alla gestione di eventuali eventi avversi gravi associati al trattamento somministrato, poiché lo studio di riferimento non ha evidenziato significative differenze tra le alternative terapeutiche (30,31). Tale voce di costo è stata, però, considerata nell'analisi di sensibilità, con l'obiettivo di verificarne il peso sul risultato del caso base. In tutti i confronti, upadacitinib determina il minor costo per responder, confermando di fatto l'ininfluenza del peso economico dei costi associati alla gestione degli eventi avversi gravi sul costo per responder.

Nonostante upadacitinib e abatacept siano caratterizzati da differenti vie di somministrazione, in via conservativa, i costi sanitari associati a tale attività non sono stati considerati. L'inclusione di tale voce di costo determinerebbe un minimo incremento per il solo costo di trattamento di abatacept ev, nell'ipotesi di valorizzare tale attività con la tariffa rimborsata a livello nazionale pari a € 11,62 (cod. 99.14.1), considerando, invece, per upadacitinib e abatacept sc l'autosomministrazione da parte del paziente. Rimane, però, da sottolineare come la formulazione orale possa avere un maggiore effetto, rispetto alle altre, sul miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Infine, in assenza di analisi economiche in grado di supportare una qualche differenza tra i consumi sanitari per l'attività di monitoraggio associata a farmaci biologici con differenti vie di somministrazione nel trattamento dell'AR, si è

preferito non associare alcun costo a tale attività, ipotizzando che un'eventuale valorizzazione non determini differenze incrementalmente di costo tra le alternative considerate.

## Conclusioni

I risultati di questa analisi, basata sul calcolo del costo per responder, identificano in upadacitinib un'opzione terapeutica costo-efficace, se confrontato, nella prospettiva del SSN, a 12 o a 24 settimane ad abatacept ev o sc nel trattamento di pazienti adulti con diagnosi di AR in fase attiva da moderata a severa, che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia.

## 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

- Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care*. 2014;20(7) (suppl):S128-S135. [PubMed](#)
- Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012;18(13) (suppl):S295-S302. [PubMed](#)
- World Health Organization. Chronic diseases and health promotion. Chronic rheumatic conditions. (Accessed March 2021) [Online](#)
- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W; MArche Pain Prevalence; Investigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):819-828. [PubMed](#)
- Rossini M, Rossi E, Bernardi D, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014;34(5):659-664. [CrossRef PubMed](#)
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. [CrossRef PubMed](#)
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906-914. [CrossRef PubMed](#)
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290-297. [CrossRef PubMed](#)
- Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007;83(978):251-260. [CrossRef PubMed](#)
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-911. [CrossRef PubMed](#)
- Caporali R, Conti F, Alivernini S, et al; Italian Society for Rheumatology. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3)(suppl 66):S7-S14. [PubMed](#)
- Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein GV. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):592-598. [CrossRef PubMed](#)
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-519. [CrossRef PubMed](#)
- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-517. [CrossRef PubMed](#)
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-662. [CrossRef PubMed](#)
- Thwaites C, Finney A. Rheumatoid arthritis. 2: exploring treatment options to achieve early control and remission. *Nurs Times*. 2010;106(10):18-20. [PubMed](#)
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Rheumatoid arthritis (CG79): full guideline. London, UK: NICE; 2009. [Online](#)
- van der Heijde DMFM, van 't Hof M, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol*. 1993;20(3):579-581. [PubMed](#)
- van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39(1):34-40. [CrossRef PubMed](#)
- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-48. [CrossRef PubMed](#)
- van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1845-50. [CrossRef PubMed](#)
- Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G, Gasparini S, Grassi W. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4):552-559. [PubMed](#)
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5)(suppl 39):S100-S108. [PubMed](#)
- Upadacitinib RCP. (Accessed November 2020) [Online](#)
- Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-2512. [CrossRef PubMed](#)
- Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788-1800. [CrossRef PubMed](#)



27. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513-2524. [CrossRef PubMed](#)
28. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303-2311. [CrossRef PubMed](#)
29. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a randomized, double-blind, active-comparator, multi-center, multi-country trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020; Epub ahead of print.
30. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511-1521. [CrossRef PubMed](#)
31. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumaticDrugs (SELECT-CHOICE): A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Presented at the European Congress of Rheumatology, 3–6 June 2020. [Online](#)
32. Abatacept RCP. (Accessed November 2020) [Online](#)
33. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011 (10):2854-64. [CrossRef PubMed](#)
34. Fattore G. Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
35. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. 2013. (Accessed March 2021) [Online](#)
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 3rd Edition. 2006. (Accessed March 2021). [Online](#)
37. NICE Guidance. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. Technology appraisal guidance Published: 26 January 2016. (Accessed March 2021) [Online](#)

# Place in therapy of innovative drugs in multiple myeloma in 2021 and 2023 according to an expert panel Delphi consensus

Boccardo Mario<sup>1</sup>, Berto Patrizia<sup>2</sup>, Brighen Sara<sup>1</sup>, Zamagni Elena<sup>3</sup>, Tosi Patrizia<sup>4</sup>, Cascavilla Nicola<sup>5</sup>, Giuliani Nicola<sup>6</sup>, Mannina Donato<sup>7</sup>, Zambello Renato<sup>8</sup>, Patriarca Francesca<sup>9</sup>, Montefusco Vittorio<sup>10</sup>, Grasso Mariella<sup>11</sup>, Di Raimondo Francesco<sup>12</sup>, Offidani Massimo<sup>13</sup>, Petrucci Maria Teresa<sup>14</sup>, Musto Pellegrino<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Myeloma Unit, Division of Hematology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino - Italy

<sup>2</sup>Certara Italy, Milano - Italy

<sup>3</sup>“Seràgnoli” Institute of Hematology, Università degli Studi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>4</sup>Hematology Unit, Ospedale di Rimini, Rimini - Italy

<sup>5</sup>Division of Hematology, Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza” IRCCS, San Giovanni Rotondo - Italy

<sup>6</sup>Division of Medicine and Surgery, Università di Parma and Hematology Unit, CTMO, AOU di Parma - Italy

<sup>7</sup>Division of Hematology, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina - Italy

<sup>8</sup>Hematology and Clinical Immunology, Padua University School of Medicine, Padua - Italy

<sup>9</sup>Division of Hematology, Azienda sanitaria Universitaria Friuli Centrale, DAME, Udine University, Udine - Italy

<sup>10</sup>Division of Onco-Hematology, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano - Italy

<sup>11</sup>Azienda Ospedaliera S. Croce-Carle, Cuneo - Italy

<sup>12</sup>Division of Hematology, Azienda Policlinico-S. Marco-Catania, and Department of Surgery and Medical Specialties, University of Catania, Catania - Italy

<sup>13</sup>Hematology Clinic, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona - Italy

<sup>14</sup>Hematology, Department of Translational and Precision Medicine, Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I, Università “La Sapienza”, Rome - Italy

<sup>15</sup>Unit of Hematology and Stem Cell Transplantation, Aldo Moro University School of Medicine, AOU Consorziale Policlinico, Bari - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** The objective of this study was to understand the potential use of single agents and drug combinations in multiple myeloma (MM) across treatment lines in the years 2021 and 2023.

**Methods:** The method used was Delphi Panel Method survey, administered to European Myeloma Network (EMN) Italy Working Group centres. Future treatments were identified assessing all available web-based information sources, including therapies (single drugs or combinations) with strong evidence of efficacy, likely to be on the Italian market in 2021 and 2023. Participants were asked to report on the likelihood of prescription for MM therapies, across treatment lines.

**Results:** Across the 15 centres taking part in the survey, about 890 patients per year are forecasted to receive a new diagnosis of MM. In 2021, the Panel forecasted 66% of 1L-TE (transplant eligible) patients will be treated with bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) and 32% of patients with daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone (DVTd), with a substantial decrease of VTD (15%) and a marked increase of DVTd (81%) forecasted for 2023. The 2L and 3L R(lenalidomide)-based combination treatments are expected to drop and will likely be substituted by a steep increase in P(pomalidomide)-based regimes (from 7% to 23%). On the contrary, in 3L treatment, all combination therapies (with the exception of IsaPd – isatuximab-pomalidomide-dexamethasone) are expected to lose market share in favour of the most recent new therapies.

**Conclusions:** Expert Panel agrees that many different new drugs and combinations will be used in MM, with different mechanisms of action, both at diagnosis and in subsequent phases of the disease, with a corresponding decline of the drugs currently used.

**Keywords:** Delphi Panel, European Myeloma Network, Monoclonal antibodies, Multiple myeloma

Received: February 17, 2021

Accepted: May 28, 2021

Published online: July 17, 2021

This article includes supplementary materials

## Corresponding author:

Prof. Mario Boccardo

Myeloma Unit, Division of Hematology

Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza

Via Genova 3

10126, Torino - Italy

mario.boccardo@unito.it

## Introduction

Multiple myeloma (MM) represents about 1% of all cancers and 10% of all haematological malignancies. In Italy, MM represents 1.3% of all cancers diagnosed in women and 1.2% in men, with an incidence of, respectively, 8.1 and 9.5 cases/100,000 per year. Estimates indicate a total of 2,098 new cases in women and 2,315 in men every year, with a homogeneous distribution among regions and a stable incidence over time, while mortality is slightly decreasing (1).

Most MM patients respond to the therapy, although only a very small fraction (5-10%) are cured. The remaining





eventually relapse after different remission durations, according to the biology of the disease (high or low risk) and the treatment. The majority of patients then receive a second line (2L) of treatment, usually achieving an inferior response compared to the previous line and with a shorter remission. A significant proportion of patients still receive a third line (3L), a reduced percentage a fourth and a fifth one (2).

Therapy of MM has remarkably improved over the past half century. For about three decades since the mid-1960s, alkylating agents, melphalan and cyclophosphamide, often combined with corticosteroids, were considered standard therapy (3). Starting in the 1990s, autologous stem cell transplantation (ASCT) has been introduced for patients younger than 65 years, with a significant survival improvement. In the late 1990s, the immunomodulatory drug thalidomide was added to the traditional armamentarium, followed by its analogue, lenalidomide, in 2005 and pomalidomide in 2013 (3). Bortezomib was the first proteasome inhibitor to be evaluated for the treatment of MM in 2003, subsequently followed by carfilzomib and ixazomib, further increasing the treatment options for MM patients. In 2015, the Food and Drug Administration (FDA) approved two monoclonal antibodies (MoAb), daratumumab and elotuzumab, both targeting glycoproteins found on the surface of MM cells, CD38 and SLAMF7, respectively. Another anti-CD38 MoAb, isatuximab, was approved by the FDA and by the European Medicines Agency (EMA) in 2020, for relapsed/refractory MM (RRMM) (3,4).

Many other new molecules and immunotherapies are showing promising antimyeloma activity in phase 1 and phase 2 protocols in patients who received several lines of therapies and were resistant to most of the previous drugs used (penta-refractory), such as selinexor, venetoclax or immunotherapy with CAR-T cells directed against B-cell maturation antigen (BCMA) plasma cell surface antigen (5). Phase 3 trials are being planned and these new drugs and strategies will be probably approved by Regulatory Agencies and will become available in the next few years.

In this quite complex scenario, two basic and relevant aspects should be taken in account. First, every new agent active in MM will certainly not be able to eradicate the disease by itself, but it will be used in a sequence/combo with other drugs. Biological studies can help define the best partner or partners (combination therapies or Combo) but only phase 3 studies will show the best efficacy/toxicity ratio. Second, all new agents are rarely compared in large, head-to-head clinical studies, and only indirect cross-trial comparisons are possible, with all the limitations related to the different patient selection and drug administration.

Literature review suggests there is an information gap as to which drugs/combo therapies will actually be prescribed in first line (1L), 2L and 3L treatments of MM, in Italy in the near future, especially considering the huge number of new single-drug treatments (SDTs) and combination therapies expected to be launched in the next years.

In order to fill this gap, we designed a survey to be administered through the Delphi Panel Method to a sample of Italian clinical centres belonging to the Working Group of the European Myeloma Network (EMN) Italy, representative of the Italian MM treatment setting.

The Delphi Panel Method has been applied for over 30 years in the clinical healthcare research environment as a tool for conducting structured and efficient surveys on clinical topics for which clear, univocal, evidence-based information is missing, or in situations in which different orientations are possible (6,7). This technique is designed as a group communication process, aimed at achieving a convergence of opinions on a specific real-world issue (8). The methodology is applied by questioning a group of subjects on a certain topic, evaluating similarities and disparities in their answers, with the ultimate goal of reaching expert consensus (6).

Some distinguishing features of the Delphi technique are the anonymity of respondents, a controlled feedback process and the suitability of a variety of statistical analysis techniques to interpret the data (8). These characteristics are designed to offset the shortcomings of conventional means of pooling opinions, obtained from group interaction (i.e. influences of dominant individuals, noise and group pressure for conformity); in fact, subject anonymity can reduce the effects of dominant individuals, which often is a concern when using group-based processes to collect and synthesize information (9). Additionally, the issue of confidentiality is facilitated by geographic dispersion of the subjects, as well as the use of electronic communication such as e-mails to solicit and exchange information (8).

In line with the Delphi methodology, the objective of this project was to collect data on the predicted, future use of SDT and combination in all treatment lines of MM, in the years 2021 and 2023, in Italy.

## Methods

The experts participating in this survey represent the different Italian haematological centres, geographically well distributed across the country, and are members of the EMN Italy Working Group. EMN is a non-profit organization created in 2005 to increase the understanding of the disease, and to produce effective research projects and clinical trials. Various countries are in fact represented within this large cooperation network, and the EMN is an extensive platform that can be used by European investigators to start new trials and collaborative initiatives. As for its structure, the EMN headquarters are located in Rotterdam and the EMN central office closely collaborates with the data centre and Italian branch of the network, namely the EMN Research Italy. EMN at present sponsors several clinical trials including newer drugs (see EMN website).

Our survey adopted a “modified” Delphi Panel technique, based on a pre-defined structured questionnaire (Delphi Panel Data Collection Form), administered to a number of Italian myeloma experts who filled and returned the questionnaire (8,10-12). After the first round of response, a second Delphi round was planned to validate deviance from mean values, based on direct e-mail exchange with each respondent. Confidentiality and freedom of expression was maintained by interaction of each respondent with an external observer.

The questionnaire was developed around the identification of all SDT or combinations that are expected to be available and reimbursed by or within 2021 and 2023, in each of the following lines of treatment: 1L, split between ASCT-eligible (1L-TE) and ASCT non-eligible (1L-TNE); 2L; 3L (and further lines, 3L+).



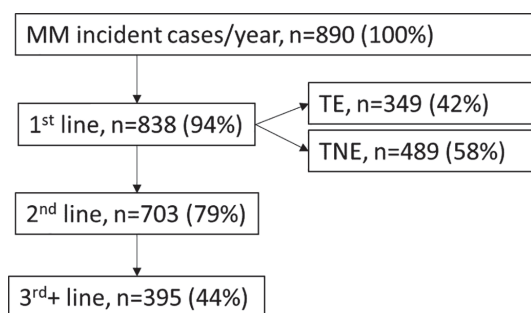
In our study, identification of future treatments was based on thorough scrutiny of all available web-based information sources – including the websites of European Medicines Agency (EMA), Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM), Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) and Società Italiana di Ematologia (SIE) – validated with reports and publications from the most recent congresses and events, as well as with the pipelines of the relevant pharmaceutical companies. Final selection comprised only therapies (SDT or Combo) for which strong evidence of efficacy was available, based at least on interim analysis of pivotal, approval-aimed trials, as disclosed by the marketing authorization holder (MAH), justifying reasonable expectation of availability on the Italian market, in the timeframe of our analysis, i.e. years 2021 and 2023. The list of SDT and Combo, by line of treatment, investigated in the questionnaire is reported in Table I.

Participants were asked to answer two sets of questions: (i) an epidemiology section, aimed at collecting general information on the number of incident patients typically managed at the respondent's centre per year and their distribution among the different lines of treatment, and (ii) the forecasting section, in which each centre was asked to distribute 100 percentage points to SDT or combination more likely to be prescribed in 2021 and 2023 for treatment of MM, across treatment lines. A copy of the questionnaire is reported in the Supplementary material (Delphi Panel Data Collection Form, in Italian).

Statistical analysis was performed by standard statistical methods, calculating means, standard deviation, minimum and maximum values. After the first round of questionnaires, an external observer contacted each centre to validate discrepancies with calculated mean values in order to get confirmation from each respondent.

## Results

Fifteen centres took part in the survey, being geographically well distributed across northern, central and southern Italy's regions. Summary of epidemiology data is presented in Figure 1. Across the 15 participating centres 890 patients per year are newly diagnosed with MM: of these 94% (n = 838) of patients undergo 1L treatment for MM; 42% (n = 349) of them are TE; 58% (n = 489) are considered TNE; overall, 79% (n = 703) of patients undergo 2L treatment for MM and 44% (N = 395) undergo 3L+ treatments (Fig. 1).



**Fig. 1** - Distribution of incident MM patients across treatment lines (N). MM = multiple myeloma; TE = transplant eligible; TNE = transplant non-eligible.

**TABLE I** - Single-drug treatments and combination drug schemes by line of treatment in MM

| Acronym  | Drug/Combination name                       |
|--|---|
| <b>1st line Transplant Eligible (1L-TE)</b>      |   |
| VTd  | bortezomib-thalidomide-dex                  |
| DVTd   | daratumumab-bortezomib-dex-thalidomide      |
| <i>Maintenance treatment</i>                     |   |
| Ixa  | ixazomib maintenance (2023)                 |
| R  | lenalidomide maintenance                    |
| <b>1st line Transplant Non-Eligible (1L-TNE)</b> |   |
| Rd   | lenalidomide-dex                            |
| VMP  | bortezomib-melphalan-prednisone             |
| MPT  | melphalan-prednisone-thalidomide            |
| DRd  | daratumumab-lenalidomide-dex                |
| DVMP   | daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone |
| VRd  | bortezomib-lenalidomide-dex                 |
| <i>Maintenance treatment</i>                     |   |
| Ixa  | ixazomib maintenance (2023)                 |
| <b>2nd Line (2L)</b>                             |   |
| Rd   | lenalidomide-dex                            |
| DRd  | daratumumab-lenalidomide-dex                |
| KRd  | carfilzomib-lenalidomide-dex                |
| DVd  | daratumumab-bortezomib-dex                  |
| ERd  | elotuzumab-lenalidomide-dex                 |
| Kd   | carfilzomib-dex                             |
| IxaRd  | ixazomib-lenalidomide-dex (high risk)       |
| PVd  | pomalidomide-bortezomib-dex                 |
| DKd  | daratumumab-carfilzomib-dex                 |
| DPd  | daratumumab-pomalidomide-dex                |
| IsaKd  | isatuximab-carfilzomib-dex                  |
| SVd  | selinexor-bortezomib-dex                    |
| <b>3rd (and further) Line (3L+)</b>              |   |
| Pd   | pomalidomide-dex                            |
| DVd  | daratumumab-bortezomib-dex                  |
| DRd  | daratumumab-lenalidomide-dex                |
| Rd   | lenalidomide-dex                            |
| Kd   | carfilzomib-dex                             |
| IxaRd  | ixazomib-lenalidomide-dex                   |
| KRd  | carfilzomib-lenalidomide-dex                |
| EPd  | elotuzumab-pomalidomide-dex                 |
| IsaPd  | isatuximab-pomalidomide-dex                 |
| ide-cel/CAR-T                                    | Idcabtagene vicleucel (CD38-exposed)        |
| anti-BCMA  | belantamab mafodotin (CD38-refractory)      |
| Sd   | selinexor-dex (penta-refractory)            |

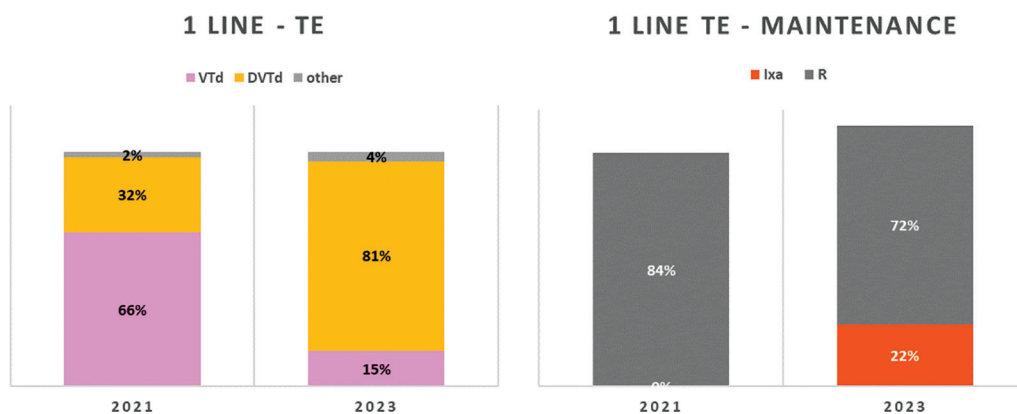
dex = dexamethasone; MM = multiple myeloma.

In 1L-TE patients, the Panel expects that 66% of patients will be treated with the standard combination bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) and 32% of patients with daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone (DVTd) in 2021; the Panel forecasted a substantial decrease of VTD to 15% and a marked increase of DVTd to 81% for 2023 (Fig. 2). In these patients, 1L maintenance treatment will be performed mainly (84% of patients) with lenalidomide (R) monotherapy in 2021, while in 2023 this frequency is expected to fall to 72%, with 22% of patients potentially exposed to maintenance treatment with ixazomib (Ixa).

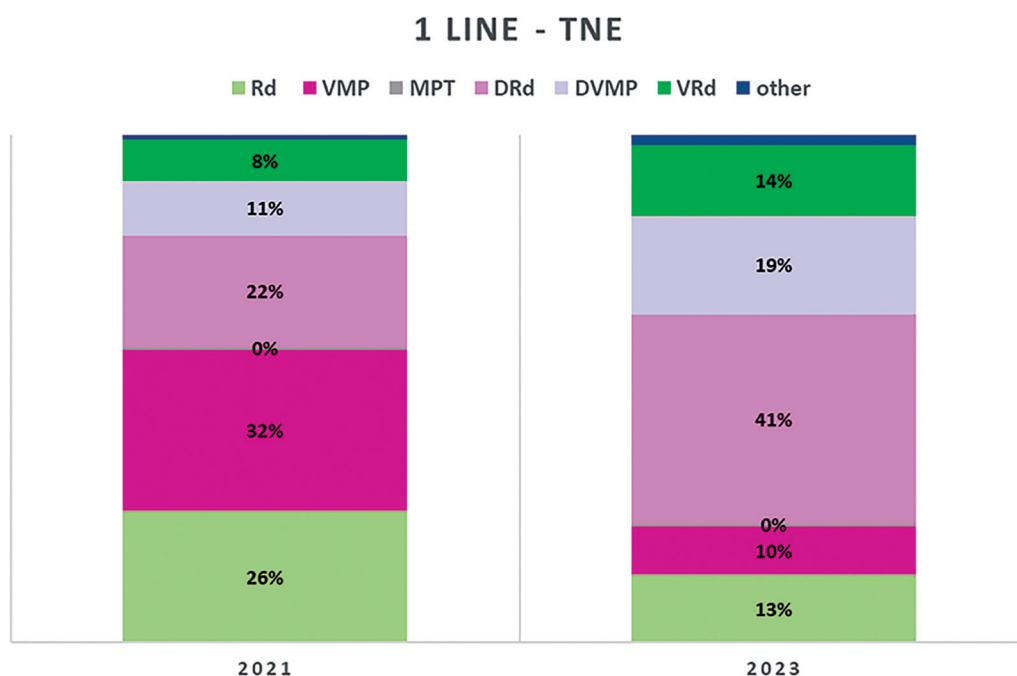
In 1L-TNE patients, in 2021, the Panel expects 32% of patients will be treated with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP); 26% with lenalidomide-dexamethasone (Rd); 22% with daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd); 11% with daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone

(DVMP) and 8% with bortezomib-lenalidomide-dexamethasone (VRd). For 2023, the most significant variation in this treatment line is a predicted substantial increase for DRd (41%) and smaller increases for DVMP (19%) and VRd (14%) with considerable reductions for both Rd (13%) and VMP (10%) (Fig. 3). Most of the treatments in TNE are until progression, thus a specific question on maintenance with Ixa yielded 100% negative answers.

As expected, according to the expert Panel, quite a number of options will be available for 2L treatment of MM, that is, RRMM, with several new SDT in 2023 and various combinations launched between 2021 and 2023. In particular, pomalidomide-bortezomib-dexamethasone (PVd) and daratumumab-carfilzomib-dexamethasone (DKd) will be probably launched during 2021; daratumumab-pomalidomide-dexamethasone (DPd) and selinexor-bortezomib-dexamethasone (SVd) in



**Fig. 2** - Distribution of MM treatments in 1L-TE. MM = multiple myeloma; TE = transplant eligible. Abbreviations for single-drug and combination treatment schemes are reported in Table I.



**Fig. 3** - Distribution of MM treatments in 1L-TNE. MM = multiple myeloma; TNE = transplant non-eligible. Abbreviations for single-drug and combination treatment schemes are reported in Table I.

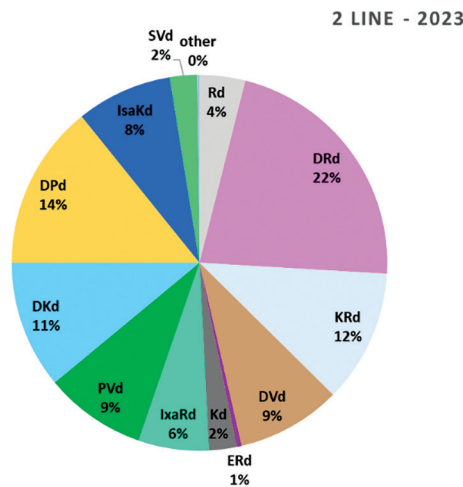
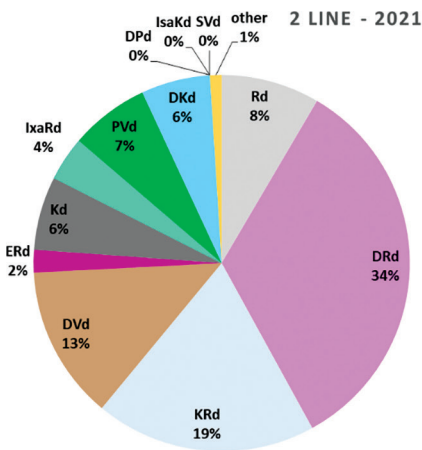


2022 and isatuximab-carfilzomib-dexamethasone (IsaKd) in 2023 (Fig. 4). IxaRd, PVd and DKd are all expected to gain market shares both in 2021 and 2023: IxaRd from 4% in 2021 to 6% in 2023; DKd 6% to 11% and PVd 7% to 9%. DPd and IsaKd are expected to take, respectively, 14% and 8% of the market in 2023, with SVd left in a marginal position (only 2% in 2023). As an effect of all these new entries, the two combination therapies collectively representing more than 50% of the market in 2021, DRd and carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd) with respectively 34% and 19% market share in 2021, would both be sized down to 22% and 11%, respectively, in 2023.

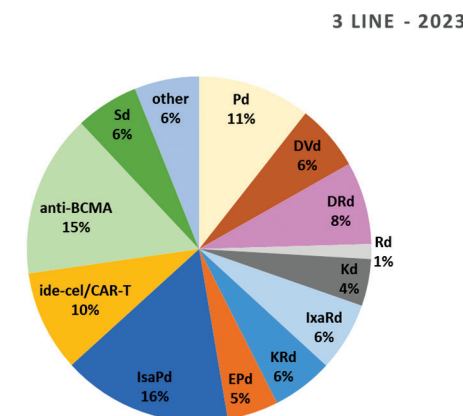
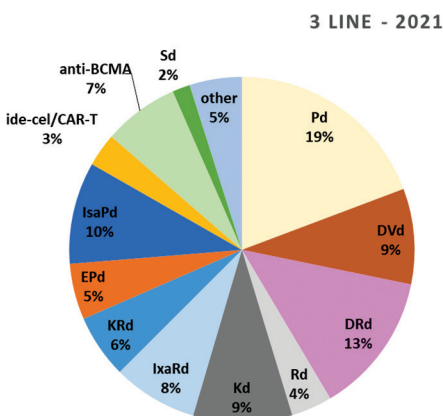
Similar to 2L, 3L treatment of RRMM will be characterized by a variety of options in the next few years, as described in Figure 5, with a total of 12 combination therapies present on the Italian market in 2021 and 2023. Five new combination therapies are expected to be launched during 2021: elotuzumab-pomalidomide-dexamethasone (EPd); isatuximab-pomalidomide-dexamethasone (IsaPd); idecabtagene vicleucel in CD38-exposed patients (ide-cel/CAR-T); belantamab mafodotin, anti-BCMA in CD38-refractory patients and selinexor-dexamethasone, in penta-refractory patients (Sd). As seen in 2L, also in the 3L setting the use of combination therapies most likely adopted in 2021 is expected to

significantly decrease afterwards. In particular, according to the Panel, Pd will cover 19% of treatments in Italy, DRd 13%, DVd 9%, Kd 9%, IxaRd 8%, and they will be superseded by the newest combination therapies; and SDT, specifically IsaPd, anti-BCMA and ide-cel/CAR-T, representing 16%, 15% and 9% of expected treatments, respectively.

An analysis can be drawn from the aggregation of all combination therapies containing the most frequently associated agents: daratumumab, pomalidomide, lenalidomide and carfilzomib. Figure 6 shows the expected frequency of prescription for all combination therapies containing each of these four drugs. For example, for daratumumab in 2L, DRd, DVd, DKd and DPd combination therapies are included. Similarly, for pomalidomide in 2L, PVd and DPd are included. Across combination treatments aggregated around the four drugs, some fall under more than one of the four drug categories and are necessarily counted more than once. Nevertheless, the scope of this sub-analysis is mainly to highlight the macro trends. The use of 2L R-based combination treatments will drop from 67% in 2021 to 44% in 2023; and they will also decrease in 3L from 31% in 2021 to 21% in 2023. According to the Panel, 2L R-based treatment schemes will likely be substituted by a steep increase in P-based regimes (from 7% to 23%) and a smaller increase in D-based regimes (53% to



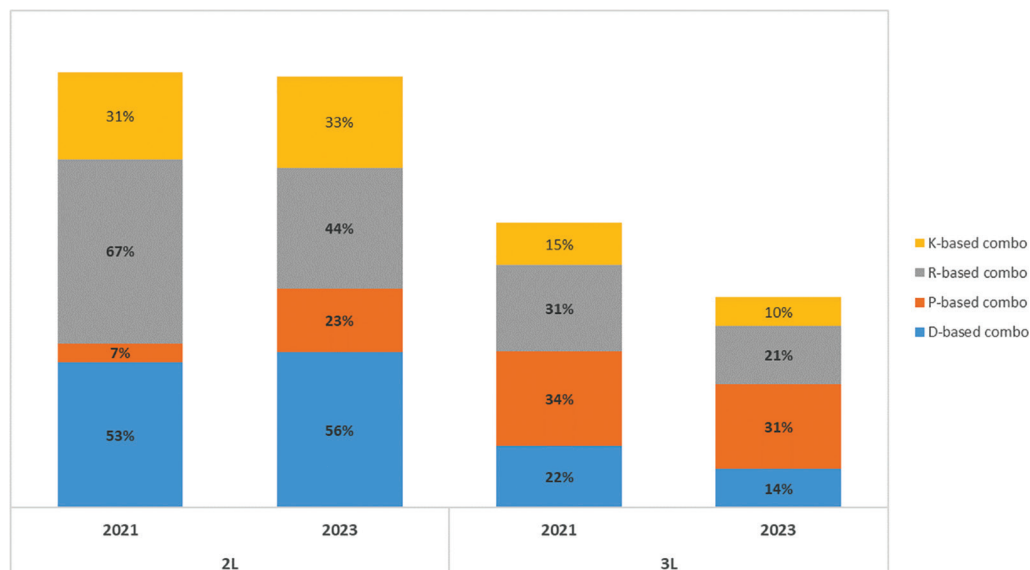
**Fig. 4** - Distribution of RRMM treatments in 2nd line of treatment. RRMM = relapsed refractory multiple myeloma. Abbreviations for single-drug and combination treatment schemes are reported in Table I.



**Fig. 5** - Distribution of MM treatments in 3rd and subsequent line of treatment. RRMM = relapsed refractory multiple myeloma. Abbreviations for single-drug and combination treatment schemes are reported in Table I.







**Fig. 6** - Distribution of MM treatments in 2nd, 3rd and subsequent line of treatment in RRMM.

D, daratumumab; K, carfilzomib; P, pomalidomide; R, lenalidomide; RRMM = relapsed refractory multiple myeloma.

56%). On the contrary, in 3L treatment, all these combination therapies (with the exception of IsaPd) are expected to lose market shares in favour of the most recent new entries: ide-cel/CAR-T, anti-BCMA and Sd.

## Conclusion

In this paper a myeloma expert Panel aimed to forecast the treatments that MM patients will receive in 2021 and 2023 at diagnosis, at first, second and third relapse in Italy. To the best of our knowledge, this is the first analysis to investigate the positioning of various drugs and combination in 1 and 3 years from now, using a structured method of putting together perspectives of several haematology experts, by means of the Delphi methodology.

Several new myeloma treatment drugs have been introduced in the last few years, many more will be available in the years to come, leading to an incredibly high number of possible combination therapies. Unfortunately, future predictions of MM treatments are not available in the literature.

For MM patients at diagnosis, our expert Panel is in favour of treatment combination therapies using anti-CD38 MoAb both in TE and NTE patients; DRd and DVTD will increasingly be adopted both in 2021 and in 2023. Their constant increase probably reflects a delay in their actual availability, after regulatory approval: DRd is expected to increase from 22% to 41% in 2021 and 2023, DVMP from 11% to 19% in 2021 and 2023, DVTD from 32% to 81% in 2021 and 2023. Apparently, the use of triplet or quadruplet combination therapies at diagnosis – i.e. those that are expected to be the most effective – is the most widely accepted and sensible strategy. Thus, the possible appearance of resistant clones caused by using active induction drugs at diagnosis seems not to impact treatment decision: using active agents upfront to prolong progression-free survival is probably considered a priority versus delaying their use for later stages at relapse.

At first and second relapse, we hypothesize that at least nine new drugs or combination therapies will be made

available in 2021 and 2023; thus, the choice for the treating haematologist will be more complex. However, looking at the overall results of our survey, we can conclude that our experts are in favour of adopting new drugs with different mechanisms of action in 2021 and in 2023. The Panel believes that there will be room for the novel anti-BCMA immunotherapies, both immunoconjugate belantamab and CAR-T cells. Consequently, a significant decrease in the standard treatments based on lenalidomide, pomalidomide and anti-CD38 MoAb is expected. All the new drugs entering the market are supported by a clear statistically significant superiority over the standard of care. However, once approved, some drugs are immediately widely used, while others seem to be scarcely adopted or neglected. This is not surprising considering the patient selection that can occur in similar trials, the choice of the control arm and finally the toxicity profile. There are no head-to-head trials using homogeneous inclusion criteria and identical control arms. Strong survival differences certainly influence the physician's choice, but when it comes to trials showing similar results, the balance between efficacy and toxicity is basically left to the clinicians' judgement and personal experience. This is why we asked myeloma experts who are already using these new effective drugs in the clinical trial context – which will be made available in the coming years – to share their experience and to bet on future drugs approval, reimbursement, likelihood to be used and their positioning in the various lines of therapy.

By estimating the market shares of existing drugs alongside the new available drugs in 1L-TE, 1L-NTE, 2L and 3L+, the Panel has intrinsically considered the effect of new drugs and combination therapies not only on the specific treatment line but also on the global effect across all treatment lines, thus providing a comprehensive picture of how the whole MM will evolve in the near future.

Every drug positioning evaluation inevitably carries some bias. In the present evaluation, we are including haematologists prescribing drugs for the various phases of MM treatment and certainly only partially representative of the highly

heterogeneous Italian landscape, including small, large hospitals and academic institutions. We only considered reference centres and physicians for this specific disease, collaborating with the EMN Italy and the large European networks, who are aware of all the new treatments and who mostly also participate in clinical trials with innovative drugs. Conversely, it would have been hardly feasible to conduct the same analysis with prescribing physicians, non-MM experts, representative of the various Italian hospitals, since misleading conclusions could have been drawn.

In conclusion, this expert Panel tried to shed some light on a very complex matter, where data about future predictions are lacking. Although a true mathematical model could not be applied, an alternative reliable and useful approach was used, that is, the Delphi technique. Basically, our expert Panel members believe that in MM there is room for many new drugs, with different mechanisms of action, both at diagnosis and in subsequent phases of the disease, with a corresponding decline of the drugs currently used.

### Acknowledgement

Medical writing support was provided by Certara Italy and supported by Sanofi.

### Contributorship statement

MB and PB developed the initial version of the questionnaire; PB analysed the data; MB, SB, EZ, PT, NC, NG, DM, RZ, FP, VM, MG, FDR, MO, MTP, PM filled the two Delphi Panel rounds and provided revisions of the manuscript.

### Disclosures

Conflict of interest: M.B. has received honoraria from Sanofi, Celgene, Amgen, Janssen, Novartis, Bristol-Myers Squibb and AbbVie; has served on the advisory boards for Janssen and GSK; has received research funding from Sanofi, Celgene, Amgen, Janssen, Novartis, Bristol-Myers Squibb and Mundipharma. P.B. is a consultant of Certara Italy. S.B. has received honoraria from Celgene, Amgen and Janssen, and Bristol-Myers Squibb; has served on the advisory boards for Celgene, Amgen, Janssen and Karyopharm; has received consultancy fees from Janssen and Takeda. E.Z. has received honoraria from and served on the advisory board for Janssen, BMS, Takeda, Sanofi, Amgen. N.C. has received honoraria from Takeda, Pfizer, Janssen Pharmaceutical, Bristol Myers Squibb, Amgen, Celgene, Novartis. N.G. has received research grants from Celgene, Janssen Pharmaceutical; clinical trial sponsorship from Janssen Pharmaceutical, Millennium Pharmaceutical, GSK; served on the advisory boards for Celgene, Takeda, Janssen Pharmaceutical; and congress fee from Janssen Pharmaceutical, Celgene, Bristol-Myers

Squibb. R.Z. has served on the advisory board for Janssen, Celgene, GSK. F.P. has served on the advisory board for Celgene/Bristol-Myers Squibb, Janssen, GSK. V.M. has received honoraria and travel grants from Janssen, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Amgen, Takeda. F.D.R. has received honoraria from and served on the advisory boards for Janssen, Celgene, Amgen, Takeda, GSK. M.O. has received honoraria from and served on the advisory boards for Amgen, BMS, Celgene, Janssen, Sanofi, Takeda. M.T.P. has received honoraria from and served on the advisory board for Celgene, Janssen-Cilag; Bristol Myers Squibb, Takeda, Amgen, Sanofi, GSK. P.M. has received personal fees and/or served as a member of advisory boards from/of Amgen, Novartis, BMS, Celgene, Janssen, Sanofi, Gilead, Abbvie, GSK, Jazz, Takeda. The other authors declare no competing conflicts of interest.

Financial support: this study was funded by Sanofi.

### References

1. AIOM Associazione Italiana Oncologia Medica. Linee Guida Mieloma. Edizione 2017 Online [Online](#) (accessed November 2020).
2. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17046. [CrossRef PubMed](#)
3. Abramson HN. B-cell maturation antigen (BCMA) as a target for new drug development in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5192. [CrossRef PubMed](#)
4. European Medicines Agency Sarclisa – isatuximab. Online [Online](#) (accessed November 2020).
5. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. 2020;34(4):985-1005. [CrossRef PubMed](#)
6. Acone B, Urbani A. The Delphi Method: The methodology and its application. *JHA*. 2018;S1(S1):9-14. [CrossRef](#)
7. Trevelyan EG, Robinson N. Delphi methodology in health research: how to do it? *Eur J Integr Med*. 2015;7(4):423-428. [CrossRef](#)
8. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi Technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10). [CrossRef](#) (accessed November 2020).
9. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the Delphi Method to the use of experts. *Manage Sci*. 1963;9(3):458-467. [CrossRef](#)
10. Kerlinger FN. *Foundations of behavioural research*. New York: Holt, Rinehart, and Winston, Inc 1973.
11. Linstone HA, Turoff M. *The Delphi method: techniques and applications*. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company 1975.
12. Dalkey NC, Rourke DL. Experimental assessment of Delphi procedures with group value judgments. In: Dalkey NC, Rourke DL, Lewis R, et al, eds. *Studies in the quality of life: Delphi and decision-making*. Lexington, MA: Lexington Books 1972; 55-83.

# Analisi di Budget Impact di ponatinib per il management di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica

Michele Basile<sup>1,2</sup>, Filippo Rumi<sup>1,2</sup>, Americo Cicchetti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC), Facoltà di Economica, Sede di Roma - Italy

<sup>2</sup>Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Roma - Italy

## Budget Impact analysis of ponatinib for the management of patients with chronic myeloid leukemia

**Background:** The current clinical practice for patients affected by chronic myeloid leukemia (CML) is based on the evaluation of second generation alternatives following therapeutic failure that leads to a lengthening of patients' management times and a consequent negative impact in terms of quality of life.

**Objective:** To determine the economic absorption of resources associated to the management of patients with CML in a scenario in which an early recourse to ponatinib is considered as compared with a scenario based on the current Italian clinical practice characterized by a cyclical recourse to the available therapies.

**Methods:** A Budget Impact model was developed to compare the resources absorbed in the scenarios under assessment considering a 3-year time horizon and the perspective of the Italian National Health Service. Results are expressed in terms of differential resources absorbed in the alternative scenarios.

**Results:** The increase in the recourse to ponatinib allowed a saving of resources for the Italian NHS over the 3-year time horizon of -€ 1,979,322 (€ 825,104,350 vs € 823,125,028). The parameter affecting the most of the results achieved in the base-case is the monthly cost of bosutinib used as a third-line treatment.

**Conclusions:** The increase in the recourse to ponatinib in patients affected by CML that failed to respond to a previous pharmacological therapy resulted to be associated to a lower level of resources' absorption in the Italian NHS allowing to re-allocate health funds to other fields of the care sector ensuring greater sustainability of the system.

**Keywords:** Budget Impact analysis, Chronic myeloid leukemia, Disease management, Economic evaluation, Ponatinib, TKI

## Background

La leucemia mieloide cronica (LMC) è una condizione clinica patologica determinata dalla proliferazione monoclonale incontrollata di una sola cellula multipotente colpita dall'evento leucemogeno (1-3). La LMC è una malattia tipicamente multifasica, che esordisce con una fase cronica, spesso asintomatica, durante la quale la marcata proliferazione delle cellule mieloidi si accompagna al mantenimento di una capacità maturativa pressoché intatta. L'incidenza annuale della LMC è pari allo 0,0015% ed è responsabile del 15-20% delle leucemie nell'adulto (1-3). Oltre il 90% dei casi è diagnosticato in fase cronica e ben il 50% delle diagnosi è occasionale.

All'esordio, oltre la metà dei pazienti non riferisce sintomi e la patologia viene diagnosticata semplicemente attraverso un emocromo, che evidenzia leucocitosi, eosinofilia e basofilia di grado variabile. In circa un 30% dei casi, si evidenziano trombocitosi e, molto raramente, anemia (1-3). Nel 30-40% dei pazienti affetti, la crisi blastica presenta blasti con caratteristiche fenotipiche linfoidi (4).

Negli ultimi decenni la terapia della LMC ha subito momenti di grande trasformazione, dovuti prima all'introduzione del trapianto di midollo allogenico e, più recentemente, dell'imatinib, inibitore della tirosin-chinasi BCR/ABL, che è considerato il capostipite dei farmaci della cosiddetta *target therapy* (3). La terapia con imatinib e con gli altri farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) di seconda e terza generazione successivamente sviluppati ha permesso di cambiare radicalmente la prognosi dei pazienti e di portare le aspettative di vita molto vicine a quelle della popolazione generale di pari età (5). L'introduzione dell'imatinib e di altri inibitori di BCR/ABL nella terapia della LMC ha, di fatto, grandemente limitato l'impiego del trapianto di midollo, riservandolo unicamente ai pochi pazienti resistenti a più inibitori o in fase avanzata di malattia (6-8). Nonostante l'indubbia efficacia dell'imatinib, una percentuale significativa di pazienti (30-40%) si dimostra resistente o intollerante (9,10). Nilotinib, dasatinib

**Received:** January 31, 2021

**Accepted:** June 28, 2021

**Published online:** July 17, 2021

This article includes supplementary material

**Corresponding author:**

Michele Basile

Largo Francesco Vito 1

00168 Roma - Italy

michele.basile@unicatt.it



e bosutinib (i cosiddetti TKI di seconda generazione) si sono dimostrati efficaci nell'indurre una risposta citogenetica completa (CCyR, *Complete Cytogenetic Response*) in circa il 50% dei pazienti in cui l'imatinib si era dimostrato inefficace. Il ponatinib, considerato un TKI di terza generazione, è il primo TKI attivo nei pazienti LMC che presentano la mutazione T315I (11). Il nilotinib è circa 30 volte più potente di imatinib nell'inibizione di BCR-ABL ed è attivo contro la maggior parte delle mutazioni, a parte la T315I. Le differenze tra nilotinib e imatinib sono state statisticamente significative a tutti i time-point stabiliti, dimostrando che nilotinib anticipa il raggiungimento della remissione molecolare maggiore (MCyR, *Major Cytogenetic Response*) (12,13). Il dasatinib è un duplice inibitore di SRC/ABL, potente e attivo anche su molte altre chinasi, che si distingue da imatinib e nilotinib per la breve emivita e per la sua capacità di agire sulla forma attivata della proteina BCR-ABL (14-17). Il bosutinib è un doppio inibitore SRC/ABL, che si è dimostrato attivo come seconda, terza o quarta linea in pazienti precedentemente trattati con TKI e che inibisce la maggior parte delle mutazioni resistenti a imatinib, con l'eccezione di T315I e V229L (18). La sua attività su pazienti resistenti o intolleranti a imatinib è stata dimostrata in uno studio di fase II che ha portato, nel 2012, a una sua approvazione per il trattamento della LMC in tutte le fasi in pazienti che abbiano fallito una precedente terapia con TKI (19). Infine, il ponatinib è considerato un inibitore di terza generazione, in quanto è il primo TKI a mostrare attività contro i casi di LMC che presentano la mutazione T315I (20) ed è indicato in pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato o nei quali è stata identificata la mutazione T315I (21). Il dosaggio iniziale di 45 mg/die è consigliato fino al raggiungimento della MCyR e, in seguito, il dosaggio può essere ridotto a 15 mg/die con dose escalation in caso di perdita della risposta (22).

Un'attenta vigilanza del paziente fa sì che i fallimenti terapeutici e le risposte non ottimali vengano identificati precocemente (23). In particolare, è emersa l'importanza prognostica della risposta citogenetica e molecolare a 3 mesi (24-26). L'indicazione a cambiare terapia riguarda tutti i pazienti a cui si adatta la definizione di fallimento terapeutico secondo le raccomandazioni dell'European Leukemia Net (ELN) e, in questo caso, è bene farlo il prima possibile al fine di aumentare le probabilità di successo terapeutico della nuova strategia (11). Le attuali raccomandazioni prevedono un controllo della risposta molecolare ogni tre mesi, fino al raggiungimento della risposta citogenetica, poi ogni 3-6 mesi. Attualmente, tre farmaci (imatinib, nilotinib e dasatinib) sono approvati per il trattamento di prima linea della LMC in fase cronica, mentre bosutinib e ponatinib sono disponibili per il trattamento dei pazienti resistenti e/o intolleranti al trattamento di prima linea.

La scelta dell'inibitore da usare in prima linea è basata sulla valutazione clinica del paziente e include la definizione del rischio alla diagnosi, una valutazione accurata delle comorbidità e la valutazione dell'obiettivo praticabile nel singolo paziente. Quando impiegati come terapia di prima linea, gli inibitori di seconda generazione inducono risposte più precoci e profonde rispetto a imatinib e sono in grado di prevenire una quota consistente di quegli episodi di progressione precoce

che possono ancora verificarsi nei primi mesi di trattamento. La maggiore efficacia si accompagna, tuttavia, a un certo aumento delle possibili tossicità a lungo termine (27,28).

Il problema dell'eradicazione completa del clone leucemico e, quindi, della guarigione definitiva è un problema molto attuale e aperto (29,30). La possibilità di usare diversi TKI, capaci di ottenere una risposta molecolare più rapida e profonda, potrebbe permettere in futuro di rendere questa prospettiva reale in una percentuale più elevata di pazienti, con importanti vantaggi in termini di sostenibilità economica, tossicità a lungo termine e qualità di vita.

Sebbene, dunque, a oggi, il panorama delle cure farmacologiche per la gestione della LMC sia contraddistinto da una ricchezza di alternative, ciascuna caratterizzata da peculiarità specifiche, la mancanza di consapevolezza e la scarsa sensibilizzazione da parte dei clinici coinvolti nella definizione della strategia terapeutica fanno sì che spesso si ricorra al cosiddetto *cycling* terapeutico, in cui si utilizza un principio attivo per cui si è già sperimentata una perdita o mancanza di risposta nelle linee terapeutiche precedenti in caso di fallimento alle alternative farmacologiche utilizzate nelle linee successive.

Il presente studio mira a determinare l'impatto in termini di riduzione del costo medio di gestione dei pazienti affetti da LMC nello scenario in cui questi siano trattati mediante ricorso anticipato al farmaco ponatinib, confrontando tale scenario con l'attuale pratica clinica italiana in cui, dalle indagini condotte, si riscontra un *cycling* tra le terapie attualmente disponibili a seguito del fallimento della precedente linea terapeutica prima di tentare la gestione del paziente mediante ponatinib.

## Metodi

### Analisi di Budget Impact

L'analisi ha previsto il confronto tra due scenari alternativi:

- un primo scenario, basato sulla *real practice* italiana, definita mediante ricorso alle indagini di mercato condotte da *MediMix international* (31) e mediante il tool per survey epidemiologiche *Knowledge* (32), che hanno consentito di definire l'effettivo ricorso alle alternative farmacologiche disponibili per la gestione della LMC (*as is*). Tali indagini sono rivolte ai professionisti sanitari operanti nel setting assistenziale italiano, che vi partecipano su base volontaria e hanno, dunque, come bacino di riferimento, l'intero setting nazionale e si occupano di delineare la storia naturale e il decorso della malattia (p. es., incidenza, prevalenza, standard di cura), di determinare i bisogni clinici e umanistici insoddisfatti caratterizzando il peso della malattia, di raccogliere e analizzare dati robusti da popolazioni di malattie rare, di quantificare la sicurezza, l'efficacia, i modelli di trattamento, l'aderenza e altri risultati specifici di un particolare prodotto nel mondo reale e/o comparativo, di valutare i modelli di trattamento specifici per paese e di valutare la sicurezza e il profilo rischio-beneficio di una terapia per supportare il processo decisionale normativo. I tassi di ricorso alle alternative farmacologiche sono stimati negli anni di analisi dal secondo al quinto, tenendo conto del loro trend di variazione storico registrato nei quattro trimestri dell'anno di estrapolazione dei dati di consumo;



- un secondo scenario, basato sulla considerazione di un maggiore ricorso (incremento del 6% in seconda linea e del 60% in terza) a ponatinib nelle linee terapeutiche dove ne è prevista l'indicazione da Linee Guida European Leukemia-Net (ELN) 2020 (33), ricorrendo a tale farmaco al termine del periodo di trattamento con le terapie usate nelle precedenti linee terapeutiche (*to be*). In tale scenario, si ipotizza, dunque, il superamento di quel *cycling* terapeutico che si è, invece, constatato nella pratica clinica corrente.

Le alternative farmacologiche considerate sono: bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib e ponatinib. È stato, altresì, considerato il ricorso al trapianto di cellule staminali allogenico (SCT allo) come strategia terapeutica per la LMC.

Ai fini della realizzazione dell'analisi economica, è stato necessario ricorrere alle seguenti considerazioni:

- dal momento che non è stato possibile reperire un riferimento in merito al follow-up medio dei pazienti in trattamento farmacologico previo passaggio ad altra terapia in caso di fallimento, è stato considerato un periodo di gestione medio pari a 12 mesi per tutte le alternative. Tale approccio è conservativo, in quanto permette di pesare il costo delle alternative per il medesimo periodo di assunzione;
- si è considerato che il 50% dei pazienti in trattamento con un'alternativa farmacologica nella linea terapeutica precedente rimangono in trattamento con tale terapia anche nella linea terapeutica successiva, coerentemente con quanto avviene nella pratica clinica corrente.

### Popolazione target

La popolazione target è stata identificata basandosi su studi epidemiologici reperiti nella letteratura scientifica (34,35), mediante utilizzo dei dati di incidenza/prevalenza

**TABELLA I** - Determinazione della popolazione eleggibile al trattamento

| Pazienti affetti da LMC                   | %                  | Totale              |
|---|--------------------|---------------------|
| Popolazione italiana (2016)               | 100,00%            | 60.244.639 (36)     |
| Popolazione italiana tra i 20 e i 60 anni | 53,50%             | 32.230.882 (36)     |
| Popolazione italiana sopra i 60 anni      | 28,10%             | 16.928.744 (36)     |
| Incidenza LMC (20-60 anni)                | 0,0011% (15,34,35) | 355                 |
| Incidenza LMC (>60 anni)                  | 0,0017% (15,34,35) | 288                 |
| Prevalenza LMC (20-60 anni)               | 0,0200% (15,34,35) | 6.446 <b>10.474</b> |
| Prevalenza LMC (>60 anni)                 | 0,0200% (15,34,35) | 3.386               |
| Pazienti in LMC cronica                   | 93,81% (30)        | <b>9.826</b>        |

LMC = leucemia mieloide cronica.

pesati per la popolazione italiana. Mediante tale analisi, è stato possibile individuare una popolazione eleggibile pari a 10.474 individui affetti dalla patologia in analisi (Tab. I). Sono stati successivamente determinati i pazienti nella fase cronica della LMC (93,81%) (30), che trarrebbero maggiormente beneficio da una risposta positiva ai trattamenti. L'analisi ha preso, dunque, in considerazione un pool iniziale di 9.826 pazienti affetti da LMC in fase cronica.

La stima del tasso di adozione di un farmaco, come il ponatinib, in seconda linea a seguito di fallimento della precedente terapia farmacologica è spesso di difficile definizione: ai fini della realizzazione dell'analisi economica, è stato ipotizzato un tasso di ricorso a tale alternativa nell'orizzonte temporale di 3 anni, pari, in media, all'11% in seconda linea, considerando un incremento del 6% rispetto alle quote di mercato attuali e del 60% in terza linea.

Nella Tabella II, per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato, viene riportata la distribuzione delle quote

**TABELLA II** - Quote di utilizzo previste per trattamento e anno di analisi

|                       | Quote di mercato |             |             | Pazienti     |              |              |
|-----------------------|------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
|                       | Anno 1           | Anno 2      | Anno 3      | Anno 1       | Anno 2       | Anno 3       |
| <b>Scenario AS IS</b> |                  |             |             |              |              |              |
| <b>Bosutinib</b>      | 0,00%            | 6,27%       | 16,20%      | 0            | 616          | 1.592        |
| <b>Dasatinib</b>      | 11,77%           | 28,63%      | 10,70%      | 1.157        | 2.814        | 1.051        |
| <b>Imatinib</b>       | 64,99%           | 34,96%      | 33,73%      | 6.386        | 3.435        | 3.315        |
| <b>Nilotinib</b>      | 23,24%           | 26,29%      | 20,81%      | 2.284        | 2.583        | 2.045        |
| <b>Ponatinib</b>      | 0,00%            | 3,40%       | 17,93%      | 0            | 334          | 1.762        |
| <b>SCT allo</b>       | 0,00%            | 0,44%       | 0,63%       | 0            | 44           | 61           |
| <b>Totale</b>         | <b>100%</b>      | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>9.826</b> | <b>9.826</b> | <b>9.826</b> |
| <b>Scenario TO BE</b> |                  |             |             |              |              |              |
| <b>Bosutinib</b>      | 0,00%            | 6,21%       | 9,91%       | 0            | 610          | 974          |
| <b>Dasatinib</b>      | 11,77%           | 28,58%      | 8,92%       | 1.157        | 2.808        | 876          |
| <b>Imatinib</b>       | 64,99%           | 34,93%      | 33,26%      | 6.386        | 3.432        | 3.268        |
| <b>Nilotinib</b>      | 23,24%           | 26,23%      | 17,37%      | 2.284        | 2.578        | 1.707        |
| <b>Ponatinib</b>      | 0,00%            | 3,61%       | 29,91%      | 0            | 355          | 2.939        |
| <b>SCT allo</b>       | 0,00%            | 0,44%       | 0,63%       | 0            | 44           | 61           |
| <b>Totale</b>         | <b>100%</b>      | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>9.826</b> | <b>9.826</b> | <b>9.826</b> |



di utilizzo nello *as is*, riguardante l'utilizzo delle alternative terapeutiche, così come emerso da un'indagine della *real practice*, e nello scenario *to be*, riguardante proiezioni di mercato basate sulla considerazione che, a seguito del fallimento della prima o della seconda linea terapeutica, i pazienti vengano trattati con ponatinib con un incremento delle quote di mercato di tale farmaco (Tabb. Supplementari A e B).

## Consumo di risorse

### Trattamento farmacologico

I parametri di costo sono stati estrapolati sia dalla letteratura esistente riguardante il setting sanitario italiano sia dai tariffari DRG (37) e dalle prestazioni di assistenza sanitaria ambulatoriale (38) per la misurazione dell'effettivo Budget Impact associato all'erogazione delle alternative terapeutiche oggetto di analisi. L'intervallo temporale considerato nell'analisi è pari a 3 anni. La prospettiva considerata è quella del Servizio Sanitario Nazionale, per cui sono stati esclusi i costi indiretti (perdite di produttività del paziente, del caregiver, ecc.). Dalla Lista di Trasparenza AIFA (Farmaci di classe H e di classe A per il solo imatinib) (39) è stato individuato il costo ex-factory/mg di acquisizione delle alternative farmacologiche considerate (Tab. III).

Di ciascun principio attivo, è stato, poi, pesato il costo di acquisizione per il tasso di ricorso a ciascuna posologia

disponibile per linea terapeutica, determinato mediante indagine di mercato, per la stima dell'effettiva spesa farmacologica (Tab. II).

Dall'incrocio dei dati di costo/mg delle alternative terapeutiche, delle unità posologiche/die e dei tassi di utilizzo di ciascuna posologia, è stato possibile determinare i costi mensili di erogazione (Tab. III).

### Follow-up

Lo studio considera i costi associati al follow-up del paziente durante la somministrazione della terapia: a tal fine, è stato fatto riferimento allo studio di Lucioni et al. (2015) (40), nel quale si differenzia la frequenza con cui i pazienti si sottopongono a visita ambulatoriale, test diagnostici e interventi durante il periodo di somministrazione della terapia. Tale frequenza è stata stratificata per la probabilità di ottenere una risposta citogenetica (Tab. Supplementare C).

Indipendentemente dalla terapia seguita, si rileva che il paziente che non ha ottenuto una risposta citogenetica viene sottoposto a un numero medio maggiore di visite ambulatoriali, esami e interventi rispetto a un paziente che ha avuto una CCyR: per esempio, i pazienti che ottengono una CCyR grazie alla terapia si sottopongono mediamente a 3,60 visite mediche su base annuale, a differenza dei pazienti che non raggiungono una CCyR, che saranno sottoposti mediamente a 9,20 visite mediche su base annuale (Tab. Supplementare C).

**TABELLA III** - Costo/mg delle alternative farmacologiche considerate nell'analisi, percentuali di utilizzo posologie per farmaco e linea terapeutica e costo mensile delle alternative farmacologiche per la gestione della lmc per linea di trattamento

|                      | Tablet (mg) | Costo/mg | Comprese (mg) | % Utilizzo |            |            |
|----------------------|-------------|----------|---------------|------------|------------|------------|
|                      |             |          |               | I linea    | II linea   | III linea  |
| <b>Bosutinib</b>     | 100         | € 0,25   | 100           | 91,00%     | 91,00%     | 91,00%     |
|                      | 500         | € 0,20   | 500           | 9,00%      | 9,00%      | 9,00%      |
| <b>Dasatinib</b>     | 50          | € 0,92   | 50            | 11,00%     | 11,00%     | 11,00%     |
|                      | 80          | € 1,46   | 80            | 14,00%     | 14,00%     | 14,00%     |
|                      | 100         | € 1,17   | 100           | 70,00%     | 70,00%     | 70,00%     |
|                      | 140         | € 0,84   | 140           | 5,00%      | 5,00%      | 5,00%      |
| <b>Imatinib</b>      | 100         | € 0,07   | 100           | 14,15%     | 14,15%     | 14,15%     |
|                      | 400         | € 0,04   | 400           | 85,85%     | 85,85%     | 85,85%     |
| <b>Nilotinib</b>     | 150         | € 0,15   | 150           | 38,00%     | 38,00%     | 38,00%     |
|                      | 200         | € 0,16   | 200           | 62,00%     | 62,00%     | 62,00%     |
| <b>Ponatinib</b>     | 15          | € 5,97   | 15            | 76,00%     | 76,00%     | 76,00%     |
|                      | 30          | € 3,58   | 30            | 12,00%     | 12,00%     | 12,00%     |
|                      | 45          | € 2,39   | 45            | 12,00%     | 12,00%     | 12,00%     |
| <b>Costo mensile</b> |             |          |               |            |            |            |
| <b>Bosutinib</b>     |             |          |               | € 3.011,41 | € 2.326,32 | € 2.326,32 |
| <b>Dasatinib</b>     |             |          |               | € 5.827,57 | € 5.827,57 | € 5.827,57 |
| <b>Imatinib</b>      |             |          |               | € 532,49   | € 532,49   | € 532,49   |
| <b>Nilotinib</b>     |             |          |               | € 2.267,24 | € 3.022,98 | € 3.022,98 |
| <b>Ponatinib</b>     |             |          |               | € 2.860,71 | € 2.860,71 | € 2.860,71 |

### **Trapianto allogenico di cellule staminali**

Tra le alternative terapeutiche considerate nello studio, oltre a quelle farmacologiche, l'analisi ha anche preso in considerazione la possibilità di ricorrere al trapianto allogenico di cellule staminali. Il costo di erogazione totale associato a tale strategia è pari a € 81.144,25 (40). L'analisi ha incluso anche i costi associati alla gestione di un possibile rigetto (GvHD, *Graft Versus Host Disease*) a cui il paziente può andare incontro a seguito del trapianto, pari a € 128/mese. Inoltre, sono stati considerati i costi di follow-up sostenuti dai pazienti sottoposti a trapianto e relativi agli anni successivi a quello di realizzazione dell'intervento (Tab. Supplementare D).

### **Eventi avversi**

L'analisi considera il costo di gestione degli eventi avversi a cui il paziente potrebbe andare incontro durante la somministrazione della terapia. Per la determinazione della frequenza di insorgenza degli eventi avversi di grado 3-4 inclusi nell'analisi e dei relativi costi di gestione, è stato fatto riferimento allo studio di Lucioni et al. (2015) (40). Per il solo imatinib, è stato preso come riferimento lo studio di Mughal et al. (2010) (41). Nella Tabella Supplementare E sono riportati i tassi di insorgenza e i costi totali di gestione degli eventi avversi per ciascun farmaco considerato.

## **Risultati**

### **Analisi di Budget Impact**

Sulla base della stima della popolazione eleggibile e delle quote di mercato previste per ponatinib nell'intervallo temporale considerato nell'analisi (3 anni), è stato possibile determinare l'assorbimento di risorse associato ai due scenari. La Tabella IV riporta l'impatto per macrovoce di spesa e anno di analisi associato allo scenario *as is* in cui, dal primo anno di analisi, è possibile constatare come la voce associata al consumo di risorse maggiore sia quella relativa all'acquisizione delle alternative farmacologiche, con una spesa media per anno di analisi pari a € 258.477.869, che raggiunge il picco al secondo anno di analisi, con una spesa pari a € 328.173.866. In particolare, il farmaco associato alla maggiore spesa risulta essere il dasatinib, con un assorbimento complessivo di risorse pari a € 351.145.315. Con un costo medio di € 7.781.570, la macrovoce di spesa associata al secondo ammontare più alto di risorse assorbite è quella relativa ai costi di follow-up, che subisce un lieve incremento annuale, assestandosi su un ammontare complessivo pari a € 23.344.710 nel triennio. Gli eventi avversi si configurano come il driver associato alla spesa più esigua, con un trend decrescente e pari a € 4.893.253 al primo anno e a € 3.928.162 all'ultimo anno di analisi. L'impatto complessivo di tale scenario risulta pari a € 825.104.350.

La Tabella IV mostra il consumo di risorse per macrovoce di spesa e anno di analisi associato allo scenario *to be*, che prevede il ricorso alle alternative disponibili, così come stimato considerando un aumento del 6% del ricorso a ponatinib in seconda linea terapeutica e del 60% in terza linea.

Anche in tale scenario, dal primo anno di analisi, è possibile constatare come la voce associata al consumo di risorse maggiore sia quella relativa all'acquisizione delle alternative farmacologiche, con una spesa media per anno di analisi pari a € 257.910.713 e che raggiunge il picco al secondo anno di analisi, con una spesa pari a € 328.091.863. In particolare, il farmaco associato alla maggiore spesa risulta essere il dasatinib, con un assorbimento complessivo di risorse pari a € 338.566.173. Con un costo medio di € 7.698.570, la macrovoce di spesa associata al secondo ammontare più alto di risorse assorbite è quella relativa ai costi di follow-up, che subisce un lieve incremento annuale, assestandosi su un ammontare complessivo pari a € 23.095.710 nel triennio. Gli eventi avversi si configurano anche in questo scenario come i driver associati alla spesa più esigua, con un trend decrescente e pari a € 4.893.253 il primo anno e a € 3.903.391 l'ultimo anno di analisi. L'impatto complessivo di tale scenario risulta pari a € 823.125.028 nell'orizzonte temporale considerato di 3 anni (Tab. IV).

Dal confronto tra i due scenari emerge come l'estensione del ricorso a ponatinib comporti una complessiva riduzione della spesa assistenziale pari a € 1.979.322. Analizzando le macrovoci di costo considerate nell'analisi, emerge come il risparmio maggiore sia quello associato al costo di acquisizione delle alternative terapeutiche, pari, complessivamente, a € 1.701.466. Significativa si dimostra anche la contrazione nella spesa di follow-up dei pazienti con LMC, pari, complessivamente, a € 249.000. La riduzione della spesa per gestione degli eventi avversi (€ 25.574) è coerente con il minor tasso di insorgenza di tali eventi associato all'assunzione di ponatinib nel confronto con le alternative considerate (Tab. IV e Fig. 1).

### **Analisi di sensibilità univariata**

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi di Budget Impact, è stata realizzata un'analisi di sensibilità univariata, in cui è stato ipotizzato un grado di incertezza per i parametri considerati all'interno del modello di valutazione economica pari al 25% del loro valore nel base-case. Tale analisi ha lo scopo di individuare i parametri la cui variazione all'interno del proprio range di variazione comporta lo scostamento maggiore rispetto ai risultati ottenuti nel base-case. Da tale analisi è emerso come il parametro la cui variazione influenza significativamente il risultato di Budget Impact è il costo mensile di bosutinib, relativo alla terza linea terapeutica (Fig. 2), con un andamento direttamente correlato a quello del Budget Impact: un aumento nel valore assoluto di tale parametro comporta, infatti, un aumento del risparmio dato dal confronto tra i due scenari e pari a € 6.166.522,27, mentre una sua riduzione comporta una maggiore spesa per il SSN pari a € 2.207.877,65.

## **Conclusioni**

In Italia, i pazienti affetti da LMC curati con TKI sono approssimativamente 10.000. A oggi, le alternative a disposizione dei medici per la cura di un paziente affetto da questa patologia consistono nella somministrazione di imatinib,

TABELLA IV - Risultati Dell'analisi Di Budget Impact - Scenario "As Is", "To Be" E Analisi Differenziale

|                                  | Scenario 2           |                      |                      |                      |                      |                      |                      | Analisi differenziale |            |                  |                     |                     |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------|------------------|---------------------|---------------------|
|                                  | Scenario 1           |                      |                      | Scenario 2           |                      |                      |                      | Anno 1                | Anno 2     | Anno 3           | Totale              |                     |
|                                  | Anno 1               | Anno 2               | Anno 3               | Totale               | Anno 1               | Anno 2               | Anno 3               |                       |            |                  |                     | TOTALE              |
| <b>Trattamento farmacologico</b> | <b>€ 183.817.003</b> | <b>€ 328.173.866</b> | <b>€ 263.442.738</b> | <b>€ 775.433.607</b> | <b>€ 183.817.003</b> | <b>€ 328.091.863</b> | <b>€ 261.823.275</b> | <b>€ 773.732.141</b>  | <b>€ 0</b> | <b>-€ 82.003</b> | <b>-€ 1.619.463</b> | <b>-€ 1.701.466</b> |
| Bosutinib                        | € 0                  | € 17.200.083         | € 44.447.592         | € 61.647.675         | € 0                  | € 17.037.628         | € 27.194.744         | € 44.232.372          | € 0        | -€ 162.455       | -€ 17.252.848       | -€ 17.415.303       |
| Dasatinib                        | € 80.879.338         | € 196.769.162        | € 73.496.815         | € 351.145.315        | € 80.879.338         | € 196.394.639        | € 61.292.196         | € 338.566.173         | € 0        | -€ 374.523       | -€ 12.204.619       | -€ 12.579.142       |
| Imatinib                         | € 40.806.854         | € 21.948.777         | € 21.180.102         | € 83.935.733         | € 40.806.854         | € 21.929.951         | € 20.885.367         | € 83.622.172          | € 0        | -€ 18.826        | -€ 294.735          | -€ 313.561          |
| Nilotinib                        | € 62.130.811         | € 80.773.805         | € 63.821.091         | € 206.725.707        | € 62.130.811         | € 80.560.160         | € 51.553.423         | € 194.244.394         | € 0        | -€ 213.645       | -€ 12.267.668       | -€ 12.481.313       |
| Ponatinib                        | € 0                  | € 11.482.040         | € 60.497.137         | € 71.979.177         | € 0                  | € 12.169.485         | € 100.897.545        | € 113.067.030         | € 0        | € 687.445        | € 40.400.408        | € 41.087.853        |
| SCT allo                         | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                   | € 0        | € 0              | € 0                 | € 0                 |
| <b>Costo eventi avversi</b>      | <b>€ 4.893.253</b>   | <b>€ 3.821.647</b>   | <b>€ 3.928.162</b>   | <b>€ 12.643.062</b>  | <b>€ 4.893.253</b>   | <b>€ 3.820.844</b>   | <b>€ 3.903.391</b>   | <b>€ 12.617.488</b>   | <b>€ 0</b> | <b>-€ 803</b>    | <b>-€ 24.771</b>    | <b>-€ 25.574</b>    |
| Bosutinib                        | € 0                  | € 204.689            | € 528.946            | € 733.635            | € 0                  | € 202.755            | € 323.629            | € 526.384             | € 0        | -€ 1.934         | -€ 205.317          | -€ 207.251          |
| Dasatinib                        | € 269.080            | € 654.637            | € 244.519            | € 1.168.236          | € 269.080            | € 653.391            | € 203.915            | € 1.126.386           | € 0        | -€ 1.246         | -€ 40.604           | -€ 41.850           |
| Imatinib                         | € 3.988.342          | € 2.145.209          | € 2.070.081          | € 8.203.632          | € 3.988.342          | € 2.143.369          | € 2.041.274          | € 8.172.985           | € 0        | -€ 1.840         | -€ 28.807           | -€ 30.647           |
| Nilotinib                        | € 635.832            | € 719.313            | € 569.326            | € 1.924.471          | € 635.832            | € 717.674            | € 475.168            | € 1.828.674           | € 0        | -€ 1.639         | -€ 94.158           | -€ 95.797           |
| Ponatinib                        | € 0                  | € 97.799             | € 515.290            | € 613.089            | € 0                  | € 103.655            | € 859.404            | € 963.059             | € 0        | € 5.856          | € 344.114           | € 349.970           |
| SCT allo                         | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                   | € 0        | € 0              | € 0                 | € 0                 |
| <b>SCT Allo</b>                  | <b>€ 0</b>           | <b>€ 9.701.943</b>   | <b>€ 3.981.027</b>   | <b>€ 13.682.970</b>  | <b>€ 0</b>           | <b>€ 9.698.662</b>   | <b>€ 3.981.027</b>   | <b>€ 13.679.689</b>   | <b>€ 0</b> | <b>-€ 3.281</b>  | <b>€ 0</b>          | <b>-€ 3.281</b>     |
| Bosutinib                        | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                   | € 0        | € 0              | € 0                 | € 0                 |
| Dasatinib                        | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                   | € 0        | € 0              | € 0                 | € 0                 |
| Imatinib                         | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                   | € 0        | € 0              | € 0                 | € 0                 |
| Nilotinib                        | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                   | € 0        | € 0              | € 0                 | € 0                 |
| Ponatinib                        | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                   | € 0        | € 0              | € 0                 | € 0                 |
| SCT allo                         | € 0                  | € 9.701.943          | € 3.981.027          | € 13.682.970         | € 0                  | € 9.698.662          | € 3.981.027          | € 13.679.689          | € 0        | -€ 3.281         | € 0                 | -€ 3.281            |
| <b>Costo follow-up</b>           | <b>€ 7.618.983</b>   | <b>€ 7.801.374</b>   | <b>€ 7.924.353</b>   | <b>€ 23.344.710</b>  | <b>€ 7.618.983</b>   | <b>€ 7.798.294</b>   | <b>€ 7.678.433</b>   | <b>€ 23.095.710</b>   | <b>€ 0</b> | <b>-€ 3.080</b>  | <b>-€ 245.920</b>   | <b>-€ 249.000</b>   |
| Bosutinib                        | € 0                  | € 617.380            | € 1.595.402          | € 2.212.782          | € 0                  | € 611.549            | € 976.128            | € 1.587.677           | € 0        | -€ 5.831         | -€ 619.274          | -€ 625.105          |
| Dasatinib                        | € 918.299            | € 2.234.104          | € 834.478            | € 3.986.881          | € 918.299            | € 2.229.852          | € 695.908            | € 3.844.059           | € 0        | -€ 4.252         | -€ 138.570          | -€ 142.822          |
| Imatinib                         | € 4.695.681          | € 2.525.665          | € 2.437.213          | € 9.658.559          | € 4.695.681          | € 2.523.499          | € 2.403.298          | € 9.622.478           | € 0        | -€ 2.166         | -€ 33.915           | -€ 36.081           |
| Nilotinib                        | € 2.005.003          | € 2.184.709          | € 1.795.288          | € 5.985.000          | € 2.005.003          | € 2.179.538          | € 1.498.373          | € 5.682.914           | € 0        | -€ 5.171         | -€ 296.915          | -€ 302.086          |
| Ponatinib                        | € 0                  | € 239.516            | € 1.261.972          | € 1.501.488          | € 0                  | € 253.856            | € 2.104.726          | € 2.358.582           | € 0        | € 14.340         | € 842.754           | € 857.094           |
| SCT allo                         | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                  | € 0                   | € 0        | € 0              | € 0                 | € 0                 |
| <b>Costi Totali</b>              | <b>€ 196.329.239</b> | <b>€ 349.498.831</b> | <b>€ 279.276.280</b> | <b>€ 825.104.350</b> | <b>€ 196.329.239</b> | <b>€ 349.409.663</b> | <b>€ 277.386.126</b> | <b>€ 823.125.028</b>  | <b>€ 0</b> | <b>-€ 89.168</b> | <b>-€ 1.890.154</b> | <b>-€ 1.979.322</b> |

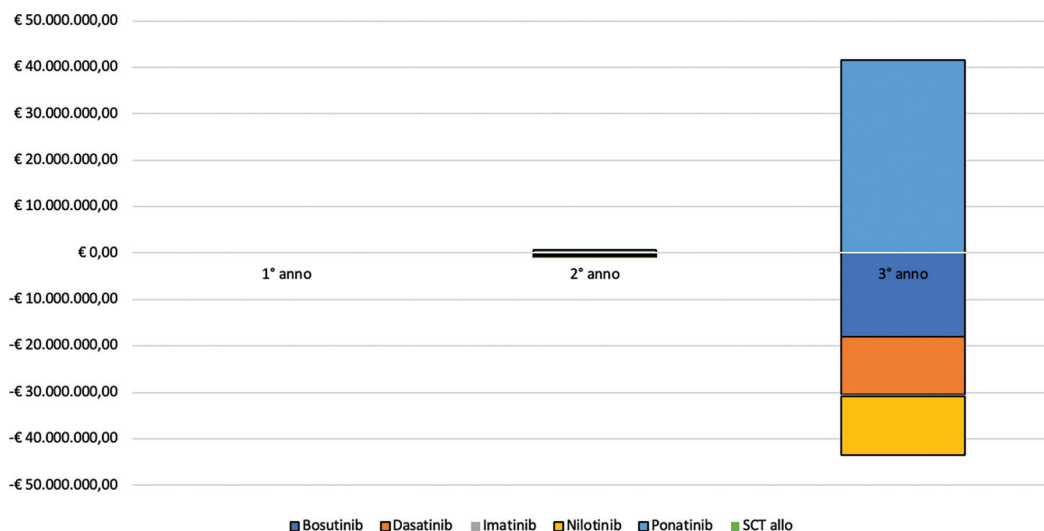


Fig. 1 - Analisi differenziale dello scenario con (to be) e senza (as is) un ricorso anticipato a ponatinib.

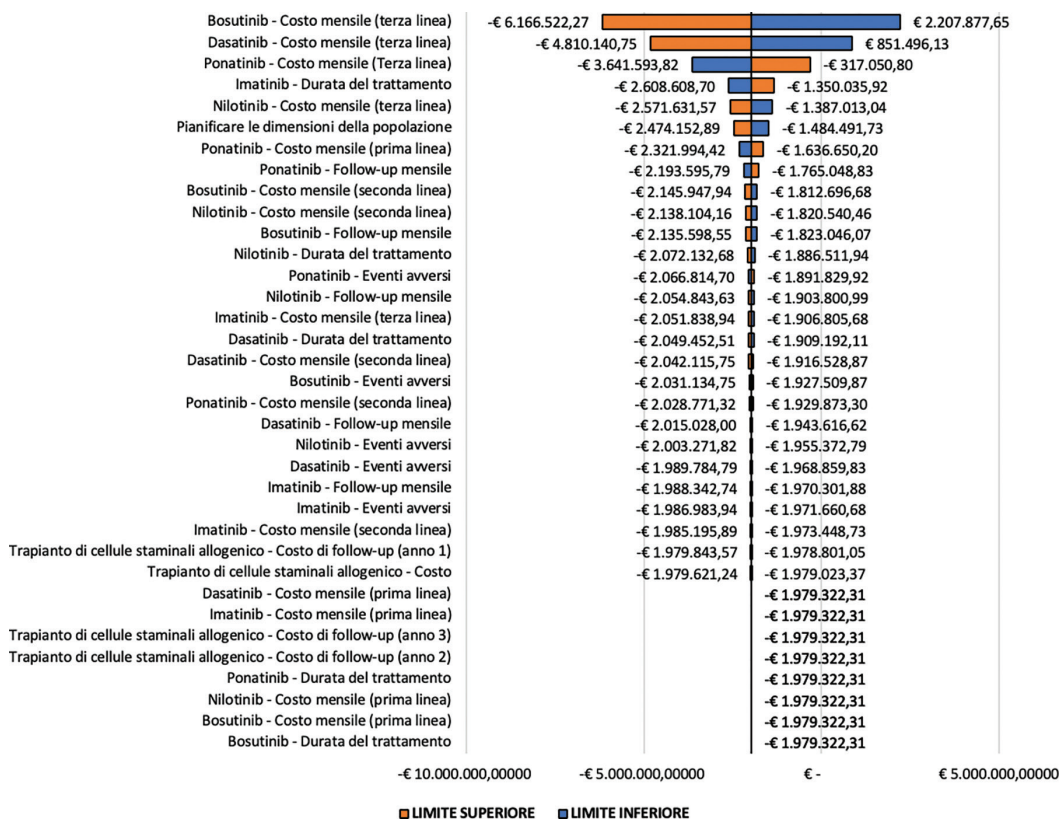


Fig. 2 - Analisi di sensibilità univariata.

un TKI di prima generazione e, a seguito del fallimento di questa terapia, nel ricorso a un TKI di seconda generazione. La pratica clinica corrente è basata sulla ciclicità del ricorso alle alternative di seconda generazione, in caso di fallimento terapeutico. Tale pratica porta ad allungare i tempi di cura del paziente e, conseguentemente, a un peggioramento della qualità di vita associato a un accumulo di tossicità per gli eventi avversi dovuto a un uso prolungato delle alternative terapeutiche. Ponatinib, unico TKI di terza generazione

al momento disponibile per la cura della LMC in caso di fallimento delle strategie farmacologiche precedenti, è attualmente usato come ultima alternativa dopo il ricorso al *cycling* terapeutico e risponde al bisogno di cura di quel sottogruppo di pazienti che non rispondono alle terapie attualmente in uso. In questo studio, si è analizzato uno scenario in cui è stato considerato, dove previsto dalle Linee Guida European LeukemiaNet (ELN) 2020 (33) di riferimento, un incremento nel ricorso a ponatinib. Il confronto tra tale scenario e quello





basato sulla pratica italiana corrente ha rilevato un risparmio significativo di risorse che il Servizio Sanitario Nazionale potrebbe ottenere in caso di un ricorso anticipato a ponatinib. In particolare, tale risparmio è stato stimato pari a € 1.979.322 nell'arco dell'orizzonte temporale considerato pari a 3 anni (€ 823.125.028 vs € 825.104.350). Il maggior risparmio è quello determinato dalla riduzione dei costi di acquisizione delle alternative farmacologiche (€ 1.701.466), mentre la riduzione nel tasso di insorgenza degli eventi avversi comporta una riduzione più marginale della spesa pari a -€ 25.574. L'analisi di sensibilità deterministica, condotta al fine di stimare l'impatto dell'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi, ha individuato nel costo mensile associato alla terapia basata su bosutinib utilizzato come terza linea terapeutica il parametro la cui variazione comporta lo scostamento maggiore rispetto ai risultati ottenuti nel base-case.

Lo studio presenta una serie di criticità associate alle considerazioni, che è stato necessario realizzare per la determinazione degli scenari di riferimento. In particolare, è stato considerato che la durata media delle terapie farmacologiche fosse pari a 12 mesi per tutte le alternative considerate. Tale considerazione è, altresì, conservativa, in quanto, applicando la medesima durata media a tutte le strategie, tale parametro non comporta un vantaggio/svantaggio strutturale per uno specifico approccio terapeutico sugli altri. Un'altra importante considerazione necessaria per la definizione degli scenari oggetto di analisi è quella relativa alla percentuale di pazienti che continuano il trattamento utilizzato nella linea terapeutica precedente: la base informativa sulla quale si è basata la definizione degli scenari indicava, infatti, la distribuzione dei pazienti nelle varie linee terapeutiche, mentre non si disponeva di un'indicazione in merito alla percentuale di pazienti che continuavano la somministrazione della terapia di prima linea fino alla fine dell'intervallo considerato nell'analisi. Per tale motivo, è stato considerato che tale percentuale di pazienti corrispondesse al 50% (Tabb. Supplementari A, B) dei pazienti in trattamento nella linea terapeutica precedente, riparametrando gli indici di ricorso alle strategie farmacologiche per quella specifica linea terapeutica sulla percentuale residua. Tale considerazione è stata conservativamente applicata a tutte le strategie considerate nell'analisi. Infine, si segnala che la determinazione dei due scenari di confronto è stata basata sul ricorso a dati provenienti da indagini di mercato di cui si disponeva, per la determinazione dei tassi di ricorso alle varie alternative terapeutiche, del valore medio. Di tali dati non è stato, dunque, possibile considerare il grado di errore statistico e il margine di confidenza delle stime.

Questi risultati, insieme alle evidenze che certificano una maggiore efficacia di ponatinib in termini di outcome sperimentato dal paziente rispetto alle alternative farmacologiche considerate (39) e a un minore impatto in termini di tasso di insorgenza degli eventi avversi, porta a suggerire il ricorso a tale farmaco in tutti i casi in cui questa alternativa venga adoperata nel rispetto delle Linee Guida ufficiali (33), in quanto un aumento del ricorso a ponatinib risulta associato a un risparmio di risorse per il Servizio Sanitario Nazionale, consentendone, dunque, una riallocazione in altri ambiti di assistenza.

## Acknowledgments

The analysis was developed with the unconditioned support of Incyte Biosciences Italy Srl. The views expressed here are those of the authors and not necessarily those of the funders.

## Disclosures

Conflict of interest: None of the authors has any potential conflict of interest related to this manuscript.

Financial support: The present analysis was funded by Incyte Biosciences Italy Srl. The views expressed by the authors in the manuscript are not necessarily those of the Company.

## Bibliografia

1. Tura S, Baccarani M, Zaccaria A. Chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 1986;71(3):169-176. [PubMed](#)
2. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2003;2003(1):132-152. [CrossRef PubMed](#)
3. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med*. 1996;100(5):555-570. [CrossRef PubMed](#)
4. Cortes J, Kantarjian H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2003;40(1):79-86. [CrossRef PubMed](#)
5. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;114:1126. [Online](#)
6. Radich J. Stem cell transplant for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Semin Hematol*. 2010;47(4):354-361. [CrossRef PubMed](#)
7. Druker BJ. Perspectives on the development of imatinib and the future of cancer research. *Nat Med*. 2009;15(10):1149-1152. [CrossRef PubMed](#)
8. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004. [CrossRef PubMed](#)
9. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110(7):2242-2249. [CrossRef PubMed](#)
10. Radich JP. The Biology of CML blast crisis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2007;2007(1):384-391. [CrossRef PubMed](#)
11. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, et al. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. *Blood*. 2009;113(21):5058-5063. [CrossRef PubMed](#)
12. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2542-2551. [CrossRef PubMed](#)
13. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012;26(6):1189-1194. [CrossRef PubMed](#)
14. Doggrell SA. BMS-354825: a novel drug with potential for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14(1):89-91. [CrossRef PubMed](#)



15. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2531-2541. [CrossRef PubMed](#)
16. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3204-3212. [CrossRef PubMed](#)
17. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2260-2270. [CrossRef PubMed](#)
18. Cortes JE, Houry HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol.* 2016;91(12):1206-1214. [CrossRef PubMed](#)
19. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2014;123(9):1309-1318. [CrossRef PubMed](#)
20. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell.* 2009;16(5):401-412. [CrossRef PubMed](#)
21. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al; PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1783-1796. [CrossRef PubMed](#)
22. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res.* 2016;48:84-91. [CrossRef PubMed](#)
23. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin Proc.* 2009;84(2):161-169. [CrossRef PubMed](#)
24. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, et al; SAKK; German CML Study Group. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia.* 2012;26(9):2096-2102. [CrossRef PubMed](#)
25. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):232-238. [CrossRef PubMed](#)
26. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-884. [CrossRef PubMed](#)
27. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia and second-generation tyrosine kinase inhibitors: when, how, and which one? *Semin Hematol.* 2010;47(4):344-353. [CrossRef PubMed](#)
28. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(3):141-154. [CrossRef PubMed](#)
29. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al; Intergroupe Francais des Leucemies Myeloides Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-1035. [CrossRef PubMed](#)
30. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia.* 2017;31(3):593-601. [CrossRef PubMed](#)
31. J Live Tracker – CML & ALL – MediMix Database.
32. Therapy KnowLEDGE: International Epidemiological Tool.
33. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-984. [CrossRef PubMed](#)
34. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3644-3652. [CrossRef PubMed](#)
35. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv.* 2016;1(3):250-259. [CrossRef PubMed](#)
36. **Istituto Italiano di Statistica (ISTAT)**; Disponibile [Online](#)
37. **Ministero della Salute** – Tariffario delle prestazioni di assistenza per acuti. Disponibile [Online](#)
38. **Ministero della Salute**. Disponibile [Online](#)
39. **Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** – Liste di trasparenza Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Disponibile [Online](#)
40. Lucioni C, Iannazzo S, Mazzi S, Saporiti G, Chirolì S. Cost-effectiveness of ponatinib in chronic myeloid leukemia in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment, 2015; 2(1):1-16.* [CrossRef](#)
41. Mughal TI, Schrieber A. Principal long-term adverse effects of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Biologics.* 2010;4:315-323. [CrossRef PubMed](#)

# Analisi di Budget Impact della formulazione depot di buprenorfina a rilascio prolungato per la gestione di pazienti affetti da disturbo da uso di oppiacei

Michele Basile<sup>1,2</sup>, Lorenzo Somaini<sup>3</sup>, Americo Cicchetti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC), Facoltà di Economia, Sede di Roma - Italy

<sup>2</sup>Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Roma - Italy

<sup>3</sup>Servizio Dipendenze, Azienda Sanitaria Locale Biella (BI), Piemonte - Italy

## Budget Impact Analysis of prolonged-release buprenorphine depot-formulation for the management of patients affected by opioid use disorder

**Background:** Opioid use disorder (OUD) is a disorder associated with significant rate of morbidity and mortality. Frequent clinic attendance for supervised consumption of sublingual buprenorphine is common. *Prolonged-release buprenorphine* (PRB) allows a management based on weekly or monthly subcutaneous injections, thus limiting the burdens of clinic attendance and the risks associated with sublingual formulations.

**Objective:** To determine the price level of PRB that allows to obtain a neutral impact from the point of view of the economic resources absorbed, in comparison with the alternatives currently available in the Italian context for the management of patients suffering from OUD.

**Methods:** The analysis assumes a daily PRB cost of € 8.526 (neutral cost). The analysis aims to determine the economic impact associated with the introduction of PRB in the Italian context for the management of OUD patients. Results are expressed in terms of differential resources absorbed in the alternative scenarios. A one-way sensitivity analysis was also carried out to test the robustness of the results.

**Results:** The introduction of PRB implies an increase in the drug acquisition costs over the 5-year time horizon of € 23,016,194.61: such costs are fully compensated by the other cost driver considered in the analysis (drug tests provided, health professionals' time destined to the provision of the treatment, indirect costs, for savings equal to € 7,255,602.59, € 10,714,320.08 and € 5,046,271.94 respectively) demonstrating its effectiveness in particular by an organizational point of view. Lower price levels for PRB would imply significant savings for the SSN.

**Conclusions:** PRB resulted to be associated to a lower level of resources' absorption in the Italian sector as compared with the available alternatives thus allowing to re-allocate health funds to other fields of the care sector ensuring greater safety for patients and a decreased misuse and diversion rate.

**Keywords:** Budget impact analysis, Disease management, Economic evaluation, Opioid use disorder, Prolonged-release buprenorphine

## Background

Il disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder, OUD*) è tra le 25 principali cause di rischio di morte nel mondo (1,2). Diversi studi su coorti di consumatori di oppiacei ad alto rischio riportano tassi di mortalità totali compresi tra l'1%

e il 2% all'anno. Il loro utilizzo, infatti, può portare non solo allo sviluppo di fenomeni di tolleranza adattativa fisiologici, ma anche allo sviluppo di dipendenza con episodi di intossicazione acuta (3-5). L'OUD è una malattia cronica cerebrale e dei meccanismi di ricompensa, motivazione, memoria e interconnessione, la cui disfunzione conduce a caratteristiche manifestazioni biologiche, psicologiche, sociali e spirituali. Tale condizione si manifesta attraverso una spinta individuale patologica alla gratificazione attraverso l'uso di sostanze o altri comportamenti (definizione American Society of Addiction Medicine, ASAM (6)). L'OUD è associato a un elevato tasso di morbidità e mortalità, quest'ultima circa 6-20 volte superiore rispetto a quella della popolazione generale (7,8). L'OUD, laddove non adeguatamente trattato, può, dunque, comportare un importante aumento dei costi sanitari e sociali (9-11). Tale patologia impatta, inoltre, significativamente anche sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari (caregiver) (12-16). Secondo i dati della "Relazione annuale

Received: January 29, 2021

Accepted: July 6, 2021

Published online: July 22, 2021

This article includes supplementary material

### Corresponding author:

Michele Basile  
Università Cattolica del Sacro Cuore (ALTEMS)  
Largo Francesco Vito 1  
00168 Roma - Italy  
michele.basile@unicatt.it



al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia" (17), elaborata annualmente dal Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, in Italia, nel 2019, il totale degli utenti in carico presso i Ser.D (*Servizi per le Dipendenze*) è stato pari a 136.320, di cui il 58,3% ha ricevuto trattamenti farmacologici. Il numero dei pazienti in trattamento nei Ser.D per OUD come sostanza primaria (eroina) è stato pari a 89.460 unità (17). Sul territorio italiano sono presenti oltre 550 Ser.D a cui afferiscono pazienti con disturbo sia da uso di sostanze che da comportamenti. Il personale dei Ser.D è composto da diverse figure professionali (medici, psicologi, infermieri professionali, educatori professionali, assistenti sociali e personale amministrativo). Le attività di maggior rilievo, intendendole in termini di risorse umane ed economiche, sono quelle sanitarie relativamente alla gestione e all'erogazione dei trattamenti farmacologici. Il trattamento dell'OUD (dipendenza da oppioidi) richiede un approccio multiprofessionale integrato, che combina la terapia farmacologica e interventi psico-socio-riabilitativi (11,16,18). Gli obiettivi principali di tale trattamento sono la riduzione del craving (desiderio improvviso e incontrollabile di assumere una sostanza psicoattiva), della mortalità e della morbilità (p. es., malattie infettive, malattie psichiatriche), il miglioramento della salute fisica e psicologica, la prevenzione e la riduzione dei comportamenti criminali e la reintegrazione dei pazienti in ambito lavorativo e sociale (11). Per quanto concerne il trattamento farmacologico dell'OUD, i farmaci a oggi disponibili e considerati di prima scelta secondo lo *standard of care* a livello europeo sono rappresentati dalla terapia con metadone e buprenorfina e l'associazione di buprenorfina con naloxone (19-25). Il metadone è un farmaco agonista dei recettori oppioidi sia di tipo mu che di tipo kappa ed è il farmaco più utilizzato nei trattamenti per l'OUD sia a lungo termine che a breve termine (26). La buprenorfina è un agonista parziale dei recettori mu e antagonista dei recettori kappa degli oppioidi. Il suo peculiare profilo farmacodinamico ne aumenta sia la sicurezza di impiego rispetto al metadone che il suo utilizzo come farmaco di prima scelta in particolari condizioni cliniche (11,27). Infatti, studi clinici hanno evidenziato un minor rischio di overdose grazie al *ceiling effect* (effetto tetto) sulla depressione respiratoria (9,28,29). Le attuali formulazioni dei farmaci disponibili per il trattamento farmacologico dell'OUD in Italia, metadone in sciroppo e buprenorfina in compresse, presentano alcune significative limitazioni. In particolare, assumono particolare importanza le necessarie frequenti (a volte anche quotidiane) assunzioni dei farmaci presso gli ambulatori dei Ser.D, i rischi connessi con i fenomeni di diversione e di abuso (10,30-43,45) e la non sempre totale aderenza da parte dei pazienti ai regimi posologici impostati, specialmente per i pazienti con affidamento domiciliare del trattamento farmacologico. Tutti questi aspetti impattano in modo negativo sia sull'esito dei trattamenti stessi che sulla qualità di vita dei pazienti, alimentando ulteriormente lo stigma nei confronti dei trattamenti, generando anche discriminazioni e una perdita percepita di equità sociale (9-11,13,31,43-50).

Una formulazione di *buprenorfina a rilascio prolungato*, Buvidal®, è stata recentemente approvata da AIFA è disponibile come soluzione iniettabile sottocutanea (siringa pre riempita) con diversi dosaggi e con formulazioni a rilascio

prolungato di durata fino a una settimana e fino a un mese. Le formulazioni attualmente approvate e i dosaggi di conversione dalle compresse sublinguali consentono di ottenere lo spettro completo di possibili indicazioni per far fronte alle specifiche necessità del paziente (51). Trovano indicazione nel trattamento del disturbo da uso da oppioidi nell'ambito di un trattamento clinico medico, sociale e psicologico. Il trattamento è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore e/o uguale ai 16 anni. Gli studi clinici registrativi, incluso il confronto con il trattamento sublinguale con buprenorfina, dimostrano una migliorata efficacia e sicurezza nel trattamento dei pazienti con OUD (52). Il prodotto ha il potenziale per superare i limiti, gli oneri e i rischi associati alle formulazioni di buprenorfina attualmente in uso e può essere utilizzato anche in integrazione ai trattamenti già in presenti (27).

La presente analisi mira a determinare il livello di prezzo di buprenorfina a rilascio prolungato (*prolonged release buprenorphine*, PRB) che consenta di ottenere un impatto neutro dal punto di vista delle risorse economiche assorbite dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rispetto alle alternative attualmente disponibili nel contesto italiano per la gestione dei pazienti affetti da OUD.

## Metodi

### Budget Impact Analysis

La presente analisi è basata sulla realizzazione di un'analisi di Budget Impact finalizzata alla determinazione dell'impatto in termini di risorse assorbite associato all'introduzione di PRB rispetto alle alternative attualmente disponibili nell'orizzonte temporale considerato pari a 5 anni. L'analisi ha previsto il confronto tra due scenari alternativi:

- un primo scenario, basato sull'attuale *real practice* clinica e, dunque, sull'effettivo ricorso alle alternative terapeutiche disponibili nel setting assistenziale italiano;
- uno scenario alternativo, che prevede l'introduzione della strategia terapeutica basata sul ricorso a PRB nel contesto sanitario italiano per il trattamento dei pazienti affetti da OUD.

I risultati dell'analisi sono espressi in termini di assorbimento di risorse associato ai due scenari oggetto di analisi, nonché in termini di differenziale di spesa, dato dal confronto tra gli stessi. Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi di Budget Impact è stata realizzata un'analisi di sensibilità univariata in cui è stato ipotizzato un grado di incertezza per i parametri considerati all'interno del modello di valutazione economica, pari al 25% del loro valore medio considerato nello scenario base per determinare i driver che comportano il maggiore scostamento dai risultati ottenuti nello scenario di riferimento.

### Strategie terapeutiche

La presente analisi ha individuato come strategie terapeutiche di confronto alla PBR le compresse sublinguali contenenti buprenorfina sia nella mono formulazione che in associazione con il naloxone. Da un punto di vista

farmacologico infatti, entrambe le formulazioni contenenti buprenorfina sono considerate farmacologicamente sovrapponibili e con simili profili di impiego clinico anche rispetto alle nuove PBR. Sono state escluse dal confronto le diverse formulazioni di metadone, dal momento che queste ultime, pur avendo la stessa indicazione clinica rispetto a quelle contenenti buprenorfina, presentano non solo un differente profilo farmacologico e meccanismo d'azione, ma anche una modalità di impiego clinico differente.

### Popolazione eleggibile

Lo studio prende in considerazione una popolazione di riferimento per l'Italia pari a 298.562 pazienti, derivante dalla stima realizzata nella Relazione annuale al parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia (17), assumendo un tasso di crescita annuale della popolazione pari a -0,20% (53) e una percentuale di pazienti in trattamento con oppioidi pari al 15,88% (Tab. I). Inoltre, è stato considerato un tasso di pazienti in trattamento con buprenorfina pari al 20,00%.

**TABELLA I** - Identificazione della popolazione eleggibile a un trattamento basato su compresse sublinguali di buprenorfina e buvidal

| Pazienti affetti da OUD in Italia                              | 298.541 (17) |        |
|--|--------------|--------|
| % pz in trattamento  | 30,00% (17)  | 89.562 |
| % pz in trattamento con buprenorfina                           | 20,00% (17)  | 17.912 |
| % pz in trattamento con buprenorfina (ecl. pz ETW o superiore) | 73,00%*      | 13.076 |
| % crescita annuale della popolazione                           | -0,20% (53)  |        |

OUD = disturbo da uso di oppioidi (OUD, opioid use disorder); pz = pazienti.  
\*Expert Opinion: Dottor Lorenzo Somaini

### Regimi di affido

La Tabella II riporta l'impatto organizzativo in termini di ore associato all'erogazione della terapia basata sull'assunzione di compresse sublinguali di buprenorfina da parte dei professionisti sanitari coinvolti (medico, infermiere). Il management del paziente basato su tale terapia può articolarsi su diverse strategie, basata ciascuna su una frequenza di assunzione differente. In particolare, il paziente può essere associato a una gestione caratterizzata da assunzione del farmaco giornaliera con necessità di presentarsi giornalmente presso la struttura

preposta all'erogazione della terapia o a una gestione basata sull'affido della terapia al paziente per un certo numero di giorni. In questo caso, al paziente verrà fornito il quantitativo di farmaco sufficiente a coprire le giornate di affido. Al fine di poter modellizzare i vari schemi di assunzione della terapia con affido si sono definiti quattro possibili scenari:

- *affido giornaliero*: il paziente si reca presso la struttura preposta con cadenza giornaliera;
- *affido settimanale*: il paziente si reca presso la struttura preposta con cadenza settimanale;
- *affido quindicinale*: il paziente si reca presso la struttura di erogazione ogni 14 giorni;
- *affido oltre le tre settimane*: il paziente si reca in struttura per la fornitura del farmaco con frequenza superiore alle tre settimane.

A seconda dello schema utilizzato, l'erogazione della terapia impatta in maniera differente sul tempo destinato dai professionisti sanitari alla gestione e all'erogazione dei trattamenti farmacologici. Dall'esperienza di erogazione delle terapie per OUD condotta nel setting assistenziale italiano (Expert Opinion: Dottor Lorenzo Somaini), emerge come il format di erogazione giornaliero impegni il medico per circa 8 ore su base annuale e 39 ore l'infermiere, come l'affido settimanale impegni il medico per circa 8 ore annualmente e l'infermiere per 13 ore per paziente trattato e come l'affido quindicinale impegni il medico per circa 8 ore annualmente e l'infermiere 6 ore e mezzo; infine, la gestione mediante affido di tre settimane e oltre risulta la strategia associata all'impatto organizzativo più modesto, con un impegno per il medico pari a 5,77 ore e per l'infermiere pari a 4,33 ore (Tabb. Supplementari A-D). Tali tempistiche sono state individuate sulla base della survey condotta standardizzando i colloqui di follow-up del paziente a una durata di 20 minuti. In particolare, ai fini della presente analisi, si è scelto di escludere il ricorso a quest'ultima metodica di affido (Tab. Supplementare D) associata, infatti, a un tasso di ricorso nullo, in quanto si è considerato che i pazienti gestibili mediante strategie di affido lunghe e prossimi a una frequenza mensile non fossero tra quelli eleggibili a un possibile passaggio a PRB. Per quanto riguarda la distribuzione dei pazienti in trattamento con compresse sublinguali tra le strategie di affido residue, si è determinato che il 49,32% sia in affido quindicinale, il 36,99% in affido settimanale e il restante 13,70% in gestione giornaliera: tale distribuzione è basata sul grado di risposta

**TABELLA II** - Impatto organizzativo in termini di ore dei professionisti sanitari e drug test annuali per buprenorfina sublinguale e buvidal

|                                 | Buprenorfina sublinguale |            |   | Buvidal |     |
|---------------------------------|--------------------------|------------|---|---------|-----|
|                                 | Refill ETW o maggiore    | Refill EOW | Refill settimanale / Refill giornaliero |         |     |
| Medico (ore/anno)               | 5,77                     | 8,66       | 8,66                                    | 4,00    |     |
| Infermiere (ore/anno)           | 4,33                     | 6,50       | 13,00                                   | 3,00    |     |
| Drug test/anno                  | 42,5                     | 63,75      | 127,5                                   | 24      |     |
| Distribuzione tra le frequenze  | 0,00%                    | 49,32%     | 36,99%                                  | 13,70%  | N/A |
| Frequenza somministrazione/anno | 26                       | 26         | 52                                      | 365     | 12  |

ETW = ogni tre settimane; EOW = cadenza quindicinale (14 giorni).



clinica alle terapie così come determinata nella survey condotta (Expert Opinion: Dottor Lorenzo Somaini). La Tabella II riporta anche l'impatto organizzativo stimato per il ricorso a Buvidal®: tale strategia comporta un impegno annuale per il medico pari a 4 ore e a 3 per l'infermiere.

Al fine di definire lo scenario che prevede il ricorso a PRB, sono stati considerati un tasso di uptake di tale strategia assistenziale pari al 5% nel primo anno di analisi e un andamento progressivamente crescente per una percentuale di pazienti in trattamento con PRB al termine dell'orizzonte temporale considerato di 5 anni pari al 48% (Tab. III), coerentemente con quanto stimato in un'indagine di mercato appositamente condotta (Elma Research Milan for Camurus September 2019: "Landscape Depot Buprenorphine Italy – Assessment of Buvidal potential impact on current treatment: source for Buvidal of current Buprenorphine sublingual". Internal data on file).

### Valorizzazione delle risorse

Al fine di valorizzare economicamente le risorse necessarie all'erogazione delle terapie, riferimento è stato fatto, relativamente alle alternative farmacologiche, alle Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (54), considerando, per ciascun principio attivo, il relativo costo ex-factory, da cui è stato reperito il costo/mg pesato per la dose media giornaliera prescritta al paziente per la determinazione del costo giornaliero della terapia farmacologica. È stato, infine, determinato, pesando tale costo giornaliero per il tasso di ricorso di ciascun principio attivo, il costo giornaliero medio della terapia farmacologica a oggi in uso nella

real practice clinica (Standard of Care, SoC). Da tale estrapolazione, è emerso come il farmaco associato al costo di acquisizione più alto risulti essere il buprenorfina naloxone originator (€ 0,31), mentre la buprenorfina è il farmaco caratterizzato dal costo più basso (€ 0,16). Per tutti i comparatori è stata assunta, coerentemente al valore medio estrapolato dagli studi clinici inerenti all'efficacia clinica di PRB (55,56), una posologia giornaliera pari a 18,72 mg: infatti, dosaggi superiori a 16 mg garantiscono una saturazione dei recettori oppioidi cerebrali superiore al 96% (57), che si correla non solo con la riduzione dei sintomi astinenziali della patologia, ma anche con una riduzione del craving e delle ricadute. Si è, inoltre, considerato, sulla base dei risultati di vendita a dicembre 2020 per l'Italia, che il 93% dei pazienti in trattamento con buprenorfina naloxone faccia ricorso al farmaco originator e che il 7% sia in trattamento con la versione generica dello stesso principio attivo.

Per quanto concerne lo scenario associato all'introduzione di PRB, si è ipotizzato, con il fine di individuare uno scenario isocosto rispetto a quello di riferimento della real practice clinica e alla luce dei risultati ottenuti nell'analisi, un costo di acquisizione giornaliero della PRB di € 8,526, come prezzo che consente di ottenere un impatto neutro nel confronto tra le risorse assorbite nei due scenari. Tale costo tiene conto della prospettiva sociale considerata nell'analisi, che include sia i costi diretti sanitari che i costi sostenuti dal paziente in termini di perdite di produttività associate alla patologia. Si è, altresì, individuato il costo giornaliero della PRB, che consentirebbe un impatto neutrale, qualora si escludessero i costi indiretti, pari a € 5,869 (Tab. IV).

**TABELLA III** - Distribuzione della popolazione eleggibile e tasso di ricorso a prb per anno di analisi

|                           | Anno 1 | Anno 2 | Anno 3 | Anno 4 | Anno 5 | Totale        |
|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|
| <b>Scenario senza PRB</b> |        |        |        |        |        |               |
| SoC                       | 13.076 | 13.050 | 13.024 | 12.998 | 12.972 | <b>65.119</b> |
| <b>Scenario con PRB</b>   |        |        |        |        |        |               |
| % uptake annuale PRB      | 5,00%  | 15,00% | 23,00% | 34,00% | 48,00% |               |
| SoC                       | 12.422 | 11.092 | 10.028 | 8.579  | 6.745  | <b>48.867</b> |
| PRB                       | 654    | 1.957  | 2.995  | 4.419  | 6.226  | <b>16.252</b> |

SoC = standard of Care; PRB = prolonged-release buprenorphine.

**TABELLA IV** - Valorizzazione economica dei driver considerati nell'analisi

|   | <b>Alternative farmacologiche</b> |                   |                             |                   |
|---|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
|   | Costo/mg                          | Tasso di utilizzo | Dose giornaliera media (mg) | Costo giornaliero |
| Buprenorfina                                      | € 0,16                            | 38,00%            | 18,72                       | <b>€ 2,9651</b>   |
| Buprenorfina naloxone – originator                | € 0,31                            | 57,66%            | 18,72                       | <b>€ 5,8712</b>   |
| Buprenorfina naloxone – generico                  | € 0,17                            | 4,34%             | 18,72                       | <b>€ 3,0974</b>   |
| Prolongued Release Buprenorfine*                  | € 0,53                            | N/A               | 16                          | <b>€ 8,5260</b>   |
| <b>Costo medio giornaliero</b>                    |                                   |                   |                             | <b>€ 4,6465</b>   |
| <b>Professionisti sanitari e test diagnostici</b> |                                   |                   |                             |                   |
|   |                                   |                   | <b>Costo unitario</b>       |                   |
| Medico/ora  |                                   |                   | € 82,80 (58)                |                   |
| Infermiere/ora                                    |                                   |                   | € 26,40 (58)                |                   |
| Drug test   |                                   |                   | € 6,20 (59)                 |                   |

(\*)Buvidal.



**TABELLA V** - Perdita di produttività oraria del paziente con disturbo oud (63)

| Classe lavorativa              | Guadagno annuale | Guadagno orario | % pz per classe lavorativa |
|--------------------------------|------------------|-----------------|----------------------------|
| Dirigenti                      | € 101.096,00     | € 48,60         | 1,30%                      |
| Manager (livello intermedio)   | € 54.136,00      | € 26,03         | 4,40%                      |
| Impiegato                      | € 30.770,00      | € 14,79         | 36,00%                     |
| Lavoratore/Apprendista         | € 24.780,00      | € 11,91         | 58,30%                     |
| Perdita salariale oraria media |                  |                 | <b>€ 14,05</b>             |

Pz = pazienti.

Per quanto concerne la realizzazione dei drug test, ossia valutazioni della presenza nelle urine di oppiacei sia terapeutici (buprenorfina), al fine di verificarne la corretta assunzione durante l'affido, sia di abuso, riferimento è stato fatto al Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali (59), da cui è stata reperita la tariffa di riferimento pari a € 6,20 per ciascuno dei farmaci dosati; in particolare, per il PRB questo dato è rilevante, poiché, dal momento che il farmaco è somministrato dall'operatore sanitario sottocute, si ha la certezza della corretta somministrazione e, conseguentemente, si rende superflua la verifica dell'assunzione della buprenorfina.

Dal momento che l'analisi ha assunto anche la prospettiva sociale, si è cercato di stimare i costi indiretti del paziente associati all'erogazione della terapia. A tale scopo, riferimento è stato fatto al *Report Job Pricing 2019* (60), che indica la distribuzione dei lavoratori per classi di reddito. Su questa base è stato possibile stimare la perdita di produttività media oraria (€ 14,05, Tab. V) per il sottogruppo di pazienti attivi dal punto di vista lavorativo, assumendo un numero di ore lavorative settimanali pari a 40 e un'ora sottratta all'attività lavorativa per ogni volta che il paziente si reca presso la struttura preposta all'erogazione della terapia. Per la determinazione della percentuale di pazienti con dipendenza attiva dal punto di vista lavorativo, si è considerato il dato del *Rapporto Tossicodipendenze 2018 – Analisi dei dati del Sistema Informativo Nazionale delle Dipendenze* (31,55%) (61). Si è considerato che la perdita di produttività da parte del paziente fosse pari a un'ora per ciascuna somministrazione del farmaco presso la struttura preposta. Tale perdita è stata pesata per il numero di somministrazioni associate alle varie strategie di affido, nonché per la distribuzione dei pazienti tra le stesse (Tab. II).

Dal momento che l'aspetto più rilevante del ricorso alla strategia PRB è il suo impatto in termini organizzativi, al fine di individuarne l'effetto dal punto di vista della spesa sanitaria riallocabile alla luce del minor impegno richiesto da parte del personale coinvolto nonché dello stesso paziente e di un eventuale caregiver, si è derogato, per alcuni parametri, al ricorso ai tariffari di riferimento nazionali ed è stata condotta un'analisi di *microcosting*, metodo di stima dei costi che consente di valutare con precisione le risorse necessarie per l'erogazione degli interventi sanitari, particolarmente utile per stimare i costi reali delle strategie assistenziali dalla prospettiva del sistema sanitario e della società (62). In particolare, nel novero di tale analisi, il costo dei professionisti sanitari è stato reperito dallo studio di Ruggeri et al. (2017) (58), da cui è stato determinato un costo orario per il medico e per l'infermiere pari, rispettivamente, a € 82,80 e a € 26,40. Conseguentemente, è stato reperito il costo/minuto delle figure

professionali, e tale costo è stato pesato per le tempistiche di erogazione delle terapie, così come individuate nell'esperienza di erogazione delle terapie per OUD condotta nel setting assistenziale italiano (Expert Opinion: Dottor Lorenzo Somaini).

## Risultati

Sulla base della popolazione eleggibile e del tasso di uptake considerato per ciascun anno di analisi per PRB nell'intervallo temporale considerato nell'analisi (5 anni), è stato possibile determinare l'assorbimento di risorse associato ai due scenari messi a confronto. La Tabella VI mostra il consumo di risorse per macrovoce di spesa e anno di analisi associato a tali scenari. In particolare, per quanto concerne lo scenario che non prevede l'introduzione di PRB nel setting assistenziale italiano, dal primo anno di analisi, è possibile constatare come la voce associata al consumo di risorse maggiore sia quella relativa all'acquisizione delle alternative farmacologiche, pari a € 22.176.690,35.

Tale voce di spesa rimane quella associata all'assorbimento di costi maggiore per tutto il periodo considerato, con un impatto, nell'ultimo anno di analisi, pari a €21.999.276,82. Con una spesa di €13.986.846,18 nell'anno 1, la macrovoce associata al secondo maggiore assorbimento di risorse è quella relativa ai professionisti sanitari coinvolti nell'erogazione della terapia, che si assesta su un ammontare complessivo pari a € 85.326.755,09 nell'ultimo anno di analisi. Le perdite di produttività del paziente (costi indiretti) si configurano come il driver associato alla spesa più esigua, con un assorbimento di risorse pari a € 4.755.547,91 nel primo anno e a € 4.717.503,53 nell'ultimo anno di analisi. L'impatto complessivo di tale scenario risulta pari a € 242.530.679,63, in un orizzonte temporale di 5 anni (Tab. VI).

Per quanto concerne l'assorbimento di risorse associato allo scenario che prevede il ricorso a PRB, la Tabella VI riporta le medesime macrovoci di costo, distinguendo le spese relative alla gestione dei pazienti mediante ricorso alle strategie convenzionali (Standard of Care, SoC) e quelle associate al ricorso alla PRB. Dall'analisi dei costi associati allo scenario che prevede il ricorso a PRB emerge come vi sia un impatto significativo in termini di spesa associato all'acquisizione delle alternative farmacologiche: tale voce di spesa risulta, infatti, pari a € 23.102.597,28 nel primo anno di analisi, con un trend crescente nell'orizzonte temporale considerato, per un impatto, nel quinto anno, di € 30.816.873,76, coerentemente con l'incremento nel tasso di ricorso a PRB. In questo secondo scenario, la seconda macrovoce di costo in termini di impatto sulle risorse

TABELLA VI - Assorbimento risorse "scenario senza prb", "scenario con prb" e analisi differenziale

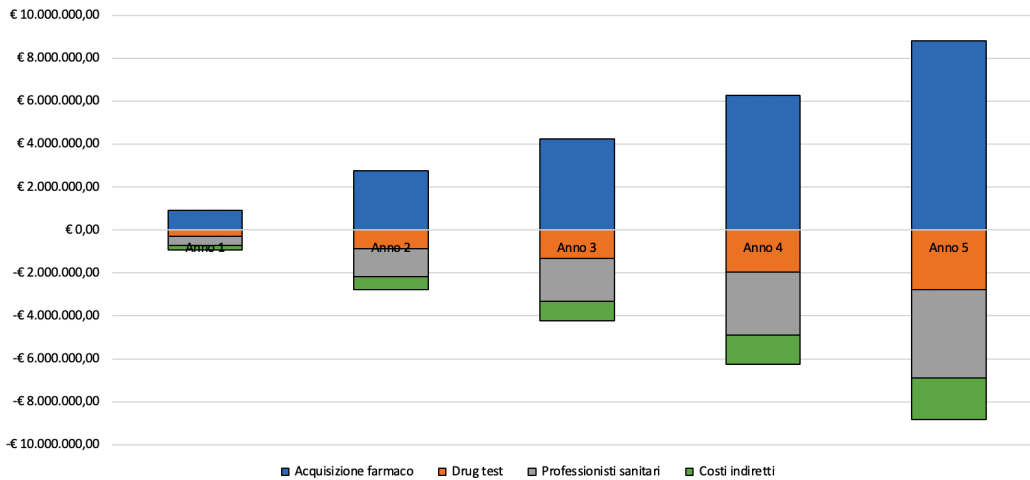
|                                | Scenario senza PRB     |                        |                         |                         |                         |                         |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                | Anno 1                 | Anno 2                 | Anno 3                  | Anno 4                  | Anno 5                  | Totale                  |
| <b>Acquisizione farmaco</b>    | € 22.176.690,35        | € 22.132.336,97        | € 22.087.983,59         | € 22.043.630,21         | € 21.999.276,82         | <b>€ 110.439.917,93</b> |
| <b>Drug test</b>               | € 7.781.855,25         | € 7.766.291,54         | € 7.750.727,83          | € 7.735.164,12          | € 7.719.600,41          | <b>€ 38.753.639,14</b>  |
| <b>Professionisti sanitari</b> | € 13.986.846,18        | € 13.958.872,48        | € 13.930.898,79         | € 13.902.925,10         | € 13.874.951,41         | <b>€ 69.654.493,95</b>  |
| <b>Costi indiretti</b>         | € 4.755.547,91         | € 4.746.036,82         | € 4.736.525,72          | € 4.727.014,63          | € 4.717.503,53          | <b>€ 23.682.628,61</b>  |
| <b>Totale/Anno</b>             | <b>€ 48.700.939,68</b> | <b>€ 48.603.537,81</b> | <b>€ 48.506.135,93</b>  | <b>€ 48.408.734,05</b>  | <b>€ 48.311.332,17</b>  | <b>€ 242.530.679,63</b> |
| <b>Totale/Cumulativo</b>       | <b>€ 48.700.939,68</b> | <b>€ 97.304.477,49</b> | <b>€ 145.810.613,42</b> | <b>€ 194.219.347,46</b> | <b>€ 242.530.679,63</b> |                         |
|                                | Scenario con PRB       |                        |                         |                         |                         |                         |
|                                | Anno 1                 | Anno 2                 | Anno 3                  | Anno 4                  | Anno 5                  | Totale                  |
| <b>Acquisizione farmaco</b>    | <b>€ 23.102.597,28</b> | <b>€ 24.904.502,33</b> | <b>€ 26.330.118,80</b>  | <b>€ 28.302.020,37</b>  | <b>€ 30.816.873,76</b>  | <b>€ 133.456.112,54</b> |
| PRB                            | € 2.034.741            | € 6.092.016            | € 9.322.371             | € 13.753.224            | € 19.377.250            | € 50.579.603            |
| SoC                            | € 21.067.856           | € 18.812.486           | € 17.007.747            | € 14.548.796            | € 11.439.624            | € 82.876.509            |
| <b>Drug test</b>               | € 7.489.973,26         | € 6.892.396,85         | € 6.413.441,29          | € 5.762.275,35          | € 4.939.949,81          | <b>€ 31.498.036,56</b>  |
| PRB                            | € 97.211               | € 291.049              | € 445.381               | € 657.067               | € 925.758               | € 2.416.465             |
| SoC                            | € 7.392.762            | € 6.601.348            | € 5.968.060             | € 5.105.208             | € 4.014.192             | € 29.081.571            |
| <b>Professionisti sanitari</b> | <b>€ 13.555.825,17</b> | <b>€ 12.668.395,60</b> | <b>€ 11.956.132,96</b>  | <b>€ 10.989.567,94</b>  | <b>€ 9.770.252,19</b>   | <b>€ 58.940.173,87</b>  |
| PRB                            | € 268.321              | € 803.354              | € 1.229.341             | € 1.813.637             | € 2.555.277             | € 6.669.931             |
| SoC                            | € 13.287.504           | € 11.865.042           | € 10.726.792            | € 9.175.931             | € 7.214.975             | € 52.270.243            |
| <b>Costi indiretti</b>         | <b>€ 4.552.543,97</b>  | <b>€ 4.138.243,02</b>  | <b>€ 3.806.442,87</b>   | <b>€ 3.354.870,39</b>   | <b>€ 2.784.256,41</b>   | <b>€ 18.636.356,66</b>  |
| PRB                            | € 34.773               | € 104.112              | € 159.318               | € 235.041               | € 331.155               | € 864.399               |
| SoC                            | € 4.517.771            | € 4.034.131            | € 3.647.125             | € 3.119.830             | € 2.453.102             | € 17.771.958            |
| <b>Totale/Anno</b>             | <b>€ 48.700.939,68</b> | <b>€ 48.603.537,81</b> | <b>€ 48.506.135,93</b>  | <b>€ 48.408.734,05</b>  | <b>€ 48.311.332,17</b>  | <b>€ 242.530.679,63</b> |
| <b>Totale/Cumulativo</b>       | <b>€ 48.700.939,68</b> | <b>€ 97.304.477,49</b> | <b>€ 145.810.613,42</b> | <b>€ 194.219.347,46</b> | <b>€ 242.530.679,63</b> |                         |
|                                | Analisi differenziale  |                        |                         |                         |                         |                         |
|                                | Anno 1                 | Anno 2                 | Anno 3                  | Anno 4                  | Anno 5                  | Totale                  |
| <b>Acquisizione farmaco</b>    | € 925.906,94           | € 2.772.165,37         | € 4.242.135,22          | € 6.258.390,16          | € 8.817.596,93          | <b>€ 23.016.194,61</b>  |
| <b>Drug test</b>               | -€ 291.881,99          | -€ 873.894,69          | -€ 1.337.286,54         | -€ 1.972.888,77         | -€ 2.779.650,60         | <b>-€ 7.255.602,59</b>  |
| <b>Professionisti sanitari</b> | -€ 431.021,00          | -€ 1.290.476,88        | -€ 1.974.765,83         | -€ 2.913.357,16         | -€ 4.104.699,21         | <b>-€ 10.714.320,08</b> |
| <b>Costi indiretti</b>         | -€ 203.003,94          | -€ 607.793,80          | -€ 930.082,85           | -€ 1.372.144,23         | -€ 1.933.247,12         | <b>-€ 5.046.271,94</b>  |
| <b>Totale/Anno</b>             | <b>-€ 0,00</b>         | <b>-€ 0,00</b>         | <b>-€ 0,00</b>          | <b>-€ 0,00</b>          | <b>-€ 0,00</b>          | <b>-€ 0,00</b>          |
| <b>Totale/Cumulativo</b>       | <b>-€ 0,00</b>         | <b>-€ 0,00</b>         | <b>-€ 0,00</b>          | <b>-€ 0,00</b>          | <b>-€ 0,00</b>          |                         |

PRB = prolonged-release buprenorphine; SoC = standard of care.

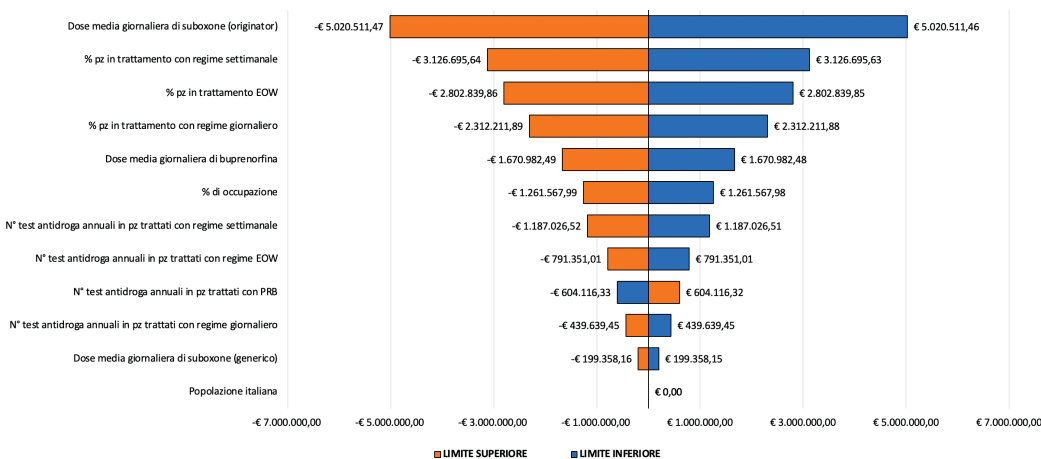
risulta nuovamente essere quella relativa al coinvolgimento dei professionisti sanitari che intervengono nell'erogazione della terapia, pari a € 13.555.825,17 e € 9.770.252,19 nel primo e nell'ultimo anno di analisi, rispettivamente. Anche in questo caso, i costi associati alle perdite di produttività dei pazienti sono quelli che riportano l'impatto più modesto sulle risorse assorbite, pari a € 4.552.543,97 e a € 2.784.256,41 rispettivamente nel primo e nel quinto anno di analisi. L'impatto complessivo di tale scenario risulta pari a € 242.530.679,63 in un orizzonte temporale di 5 anni, equivalente all'assorbimento di risorse associato allo scenario senza PRB (Tab. VI).

Dal confronto tra i due scenari sui quali si basa l'analisi di impatto sul budget sanitario associato all'introduzione

di PRB nel setting italiano, emerge come tale introduzione, assumendo un costo giornaliero pari a € 8,526, non comporti alcun aggravio di risorse relativamente alla spesa assistenziale per pazienti con OUD nell'orizzonte di analisi (Tab. VI e Fig. 1). A fronte dell'aumento delle risorse associate all'introduzione di PRB in termini di costi di acquisizione delle alternative farmacologiche, emerge come tale introduzione comporti, infatti, un risparmio in termini di altri costi sanitari diretti relativi alla diagnostica (numero di drug test effettuati), al tempo dedicato dai professionisti sanitari all'erogazione della terapia e alle perdite di produttività del paziente. Tale risparmio raggiunge il suo apice nel quinto anno, dimostrando come l'introduzione di PRB generi un



**Fig. 1** - Rappresentazione grafica dell'analisi differenziale per voce di spesa "Scenario senza PRB" vs "Scenario con PRB".



**Fig. 2** - Analisi di sensibilità univariata.

complessivo aumento della salute generale, per cui i pazienti fanno meno ricorso a visite di monitoraggio e si sottopongono meno frequentemente a esami diagnostici. Questo trend è coerente con il fatto che il tasso di recidiva con PRB sia più modesto rispetto a quello associato alle alternative terapeutiche attualmente disponibili.

Dall'analisi di sensibilità univariata, condotta sul risultato aggregato sui 5 anni, è emerso come il parametro la cui variazione influenza significativamente il risultato di Budget Impact sia la dose giornaliera media di buprenorfina naloxone originator (Fig. 2), con un andamento direttamente correlato a quello del Budget Impact: un aumento nel valore assoluto di tale parametro comporta, infatti, un incremento del risparmio fino a -€5.020.511,47, mentre una sua riduzione comporta un maggiore impatto sulle risorse impiegate della stessa entità.

Tra i parametri la cui variazione influenza in maniera più modesta il risultato del base-case, vi è il numero annuale di drug test eseguiti su pazienti in trattamento con PRB. L'andamento di tale parametro è, inoltre, inverso rispetto a quello del differenziale di budget ottenuto dal confronto tra i due scenari: all'aumentare del valore assoluto della frequenza, il differenziale di budget indica un aggravio di risorse pari a € 604.116,33, mentre una sua diminuzione comporta un risparmio della stessa entità. Tra i parametri che influenzano maggiormente i risultati ottenuti nel base-case dell'analisi si

annoverano anche i tassi di ricorso alle varie strategie terapeutiche considerate: le percentuali di pazienti in regime di somministrazione settimanale, con frequenza ogni tre settimane e quindicinale risultano, rispettivamente, i fattori con il secondo, il terzo e il quarto maggior impatto sui risultati finali. Anche la dose giornaliera di buprenorfina naloxone generico è associata a una variazione marginale sul risultato finale e presenta una correlazione proporzionale all'andamento del risultato di budget.

### Conclusioni e discussione

La presente analisi è volta a determinare, al livello più alto di accuratezza, a partire dalla definizione dell'attuale pratica clinica italiana e attraverso la conduzione di un'analisi economica integrata, i costi associati alla gestione dei pazienti affetti da OUD.

A tale scopo, è stato realizzato un modello di Budget Impact basato su uno scenario che assume la progressiva introduzione della strategia basata su PRB per la gestione dei pazienti eleggibili. Dal confronto tra gli scenari definiti nel modello, è emerso che l'introduzione di PRB nel setting italiano comporterebbe un aumento dei costi farmacologici di acquisizione pari a € 23.016.194,61 compensati da un significativo impatto organizzativo, che consentirebbe di alleggerire il burden dei professionisti sanitari preposti all'erogazione



della terapia: considerando inoltre gli ulteriori risparmi sulla frequenza dei drug test e sulle perdite di produttività, l'introduzione di PRB non comporterebbe alcun aggravio di risorse assorbite per il Servizio Sanitario Nazionale nei 5 anni in oggetto e un *costo-opportunità* pari a -€ 10.714.320,08; tale è, infatti, il valore dell'efficientamento in termini di professionisti sanitari coinvolti di una gestione ottimale del paziente basata su una frequenza di erogazione della terapia mensile piuttosto che caratterizzata da frequenze di erogazione maggiori.

Tra i principali limiti dello studio si annovera il fatto che, per la determinazione delle tempistiche di erogazione delle terapie qui considerate, è stato fatto riferimento ai dati raccolti all'interno di un singolo servizio di cura che ha raccolto tali dati e, in particolare, a un singolo clinico.

Per ovviare alla mancanza di robustezza associata ad alcuni dei valori considerati nella presente analisi, come, per esempio, le appena citate tempistiche di erogazione delle terapie, è stata condotta un'analisi di sensitività univariata che ha evidenziato come la dose giornaliera di buprenorfina naloxone originator sia il parametro associato alla maggiore sensibilità rispetto ai risultati ottenuti nello scenario base. Da notare che una riduzione del 25% della dose giornaliera di buprenorfina naloxone rispetto a quella considerata nello scenario base porterebbe a considerare un dosaggio (ca. 14 mg) inferiore rispetto a quello necessario a garantire la piena efficienza del farmaco. Tale scenario si configura, dunque, in una dinamica limite nella pratica clinica, e questo aspetto è rilevante nell'interpretazione dei risultati dell'analisi di sensitività.

Il ricorso a PRB per la gestione dei pazienti affetti da OUD è risultato associato alla riduzione delle tempistiche destinate dai professionisti all'erogazione della terapia e dei costi indiretti per il paziente e, in definitiva, a un risparmio di risorse per il Sistema Sanitario Nazionale.

In un contesto, come quello attuale, caratterizzato dalla necessità di efficientamento della gestione delle risorse economiche del Servizio Sanitario Nazionale, risulta cruciale il ricorso ad alternative terapeutiche che, a parità di impatto clinico sul paziente, consentano di ridurre i costi. Ciò considerato, è auspicabile, alla luce dei risultati ottenuti nella presente analisi, un sempre maggior ricorso alla strategia basata su PRB nel setting assistenziale italiano, con l'auspicio che ulteriori analisi su larga scala in tale ambito vadano a irrobustire l'evidenza scientifica disponibile in letteratura.

## Disclosures

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

Financial support: The present analysis was funded by Camurus AB. The views expressed by the authors in the manuscript are not necessarily those of the Company.

## Bibliografia

1. Wermeling DP. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(1):20-31. [CrossRef PubMed](#)
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-2128. [CrossRef PubMed](#)
3. Fischer B, Rehm J, Patra J, Cruz MF. Changes in illicit opioid use across Canada. *CMAJ.* 2006;175(11):1385-1385. [CrossRef PubMed](#)
4. Fischer B, Cruz MF, Rehm J. Illicit opioid use and its key characteristics: a select overview and evidence from a Canadian multisite cohort of illicit opioid users (OPICAN). *Can J Psychiatry.* 2006;51(10):624-634. [CrossRef PubMed](#)
5. Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti ML, Kopp A, Qureshi O, Juurlink DN. Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ.* 2009;181(12):891-896. [CrossRef PubMed](#)
6. American Society of Addiction Medicine (ASAM), Definition of addiction. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
7. American Addiction Center. The effects of opiates on the body. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
8. Alho H, Dematteis M, Lembo D, Maremmanni I, Roncero C, Somaini L. Opioid-related deaths in Europe: strategies for a comprehensive approach to address a major public health concern. *Int J Drug Policy.* 2020;76:102616. [CrossRef PubMed](#)
9. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007. [CrossRef](#)
10. Fischer G, Nava F, Stöver H. Outcomes of opioid-dependence treatment across Europe: identifying opportunities for improvement. 2012. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2012; 14(4):39-50 [Online](#) (Ultimo accesso: 15/7/21)
11. World Health Organization. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. 2009. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
12. De Maeyer J, Vanderplasschen W, Broekaert E. Quality of life among opiate-dependent individuals: A review of the literature. *Int J Drug Policy.* 2010;21(5):364-380. [CrossRef PubMed](#)
13. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report. 2016. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
14. Fischer JA, Conrad S, Clavarino AM, Kemp R, Najman JM. Quality of life of people who inject drugs: characteristics and comparisons with other population samples. *Qual Life Res.* 2013;22(8):2113-2121. [CrossRef PubMed](#)
15. Srivastava, S., Bhatia, M. S., Rajender, G., & Angad, S. Quality of life in substance use disorders. *Delhi Psychiatry Journal.* 2009;12(1), 114-120.
16. FDA News Release: FDA approves first buprenorphine implant for treatment of opioid dependence. [Online](#)
17. Istituto Superiore di Sanita (ISS) – Relazione annuale al parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2020 (dati 2019). [Online](#)
18. Schottenfeld RS. Opioid maintenance treatment. In: Galanter M, Kleber Hd, eds. *The American Psychiatric Publishing Textbook of substance abuse treatment.* Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc; 2008:289308.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Drug misuse in over 16s: opioid detoxification. Clinical guideline 2007. [Online](#)
20. National Institute for Health and Care Excellence. Drug use disorders in adults. Quality standard 2012. [Online](#)
21. National Institute for Health and Care Excellence. Tackling drug use, 2014 [Online](#)
22. Dennis BB, Naji L, Bawor M, et al. The effectiveness of opioid substitution treatments for patients with opioid dependence: a systematic review and multiple treatment comparison protocol. *Syst Rev.* 2014;3(1):105. [CrossRef PubMed](#)





23. Benyamina A. The current status of opioid maintenance treatment in France: a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *Int J Gen Med.* 2014;7:449-457. [CrossRef PubMed](#)
24. Guillou Landreat M, Rozaire C, Guillet JY, Victorri Vigneau C, Le Reste JY, Grall Bronnec M. French experience with buprenorphine: do physicians follow the guidelines? *PLoS One.* 2015;10(10):e0137708. [CrossRef PubMed](#)
25. Istituto Superiore di Sanità (ISS). The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
26. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Oppiacei: trattamenti di mantenimento. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
27. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(18):1987-1999. [CrossRef PubMed](#)
28. Bonhomme J, Shim RS, Gooden R, Tyus D, Rust G. Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options. *J Natl Med Assoc.* 2012;104(7-8):342-350. [CrossRef PubMed](#)
29. Mégarbane B, Hreiche R, Pirnay S, Marie N, Baud FJ. Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression?: possible mechanisms and therapeutic consequences. *Toxicol Rev.* 2006;25(2):79-85. [CrossRef PubMed](#)
30. Wolff K. Substance Misuse: Substitution Drugs. In *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine: Second Edition.* Elsevier Inc. 2015;436-441.
31. Whelan PJ, Remski K. Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. *J Neurosci Rural Pract.* 2012;3(1):45-50. [CrossRef PubMed](#)
32. Gowing LR, Farrell M, Bornemann R, Sullivan LE, Ali RL. Brief report: methadone treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *J Gen Intern Med.* 2006;21(2):193-195. [CrossRef PubMed](#)
33. Gronbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;82(3):223-227. [CrossRef PubMed](#)
34. Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Volk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction.* 2003;98(4):441-452. [CrossRef PubMed](#)
35. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Perspectives on drugs. Strategies to prevent diversion of opioid substitution treatment medications. 2016. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
36. Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *BMJ.* 2010;341(sep16 2):c4851. [CrossRef PubMed](#)
37. Auriacombe M, Fatseas M, Franques-Reneric P, Daulouede JP, Tignol J. Substitution therapy in drug addictions. *Rev Prat.* 2003;53(12):1327-1334. [PubMed](#)
38. Cook C, Bridge J, McLean S, et al. The funding crisis for harm reduction: Donor retreat, government neglect and the way forward. London: International Harm Reduction Association; 2014.
39. Adfam. Medications in drug treatment: tackling the risks to children; 2014. [Online](#)
40. Frauger E, Nordmann S, Orleans V, et al; reseau des CEIPs. Which psychoactive prescription drugs are illegally obtained and through which ways of acquisition? About OPPIDUM survey. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012;26(4):549-556. [CrossRef PubMed](#)
41. Hansen RN, Oster G, Edelsberg J, Woody GE, Sullivan SD. Economic costs of nonmedical use of prescription opioids. *Clin J Pain.* 2011;27(3):194-202. [CrossRef PubMed](#)
42. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report: Trends and Developments, 2017. [Online](#)
43. Dale-Perera A, Goulao J, Stover H. Quality of care provided to patients receiving opioid maintenance treatment in Europe: results from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2012;14(4). 23-38.
44. European Medicine Agency (EPAR). Buvidal – Assessment report. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
45. Advisory Council on the Misuse of Drugs. How can opioid substitution therapy (and drug treatment and recovery systems) be optimised to maximise recovery outcomes for service users? 2015. [Online](#)
46. National Institute for Health and Care Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. Technology appraisal guidance, 2007. [Online](#)
47. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(3):CD002208. [CrossRef PubMed](#)
48. Stöver H. Assessing the current state of public-health-related outcomes in opioid dependence across Europe: data from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2012;14(4):51-64.
49. Benyamina A, Stöver H. Barriers to treatment access and informed patient choice in the treatment of opioid dependence in Europe. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2012;14(4):65-80.
50. Bacha J, Reast S, Pearlstone A. Treatment practices and perceived challenges for European physicians treating opioid dependence. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2010;12(3):9-19.
51. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). European Medicine Agency (EMA). [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
52. Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, et al. Weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot formulations vs daily sublingual buprenorphine with naloxone for treatment of opioid use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(6):764-773. [CrossRef PubMed](#)
53. Istituto Italiano di Statistica (ISTAT). Popolazione e famiglie. [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
54. Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). [Online](#) (Ultimo accesso: 6/7/2021).
55. Parsons G, Ragbir C, D'Agnone O, Gibbs A, Littlewood R, Hard B. Patient-Reported Outcomes, Experiences and Satisfaction with Weekly and Monthly Injectable Prolonged-Release Buprenorphine. *Subst Abuse Rehabil.* 2020;11:41-47. [CrossRef PubMed](#)
56. D'Agnone O. Successful Treatment of opioid dependence with flexible doses of injectable prolonged release buprenorphine. *Case Rep Psychiatry.* 2019;2019:9381346. [CrossRef PubMed](#)
57. Comer S., Cunningham C., Fishman MJ et al. National practice guideline for the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use. *Am Soc Addict Med.* 2015; 66.
58. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Global & Regional Health Technology Assessment.* 2017;4(1):88-99.
59. Ministero della Salute – Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali; [Online](#)
60. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018; [Online](#)
61. Ministero della Salute (Mds). Rapporto Tossicodipendenze. Analisi dei dati del Sistema Informativo Nazionale delle Dipendenze. 2018. [Online](#)
62. Xu X, Grossetta Nardini HK, Ruger JP. Micro-costing studies in the health and medical literature: protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2014;3(1):47. [CrossRef PubMed](#)





# Analisi di costo-efficacia e budget impact per il vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio nella popolazione anziana italiana

Filippo Rumi, Michele Basile, Americo Cicchetti

Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

## Cost-effectiveness and budget impact analysis for high dose quadrivalent influenza vaccine in the Italian elderly population

**Introduction:** Influenza is a widespread acute respiratory disease and represents a serious Public Health problem, both from the NHS and society perspectives. The High Dose quadrivalent influenza vaccine (QIV HD) is a flu vaccine containing 4 times the antigens of a Standard Dose vaccine, resulting in demonstrated superior protection in the population aged 65 years and over.

**Methods:** The analysis has been conducted from the perspective of the NHS. The CEA focuses on the comparison between QIV HD and the QIV SD vaccine. The BIM aims to estimate the potential economic impact for the National Health Service (NHS) resulting from the use of QIV HD in clinical practice in subjects aged 65 or over, when considering its introduction in combination with currently used vaccines, QIV SD and adjuvanted TIV.

**Results:** In a scenario which considers hospitalizations possibly related to influenza, so including cardio-respiratory events, a dominant cost-effectiveness profile emerges in the comparison with QIV SD. In terms of budget impact, overall savings obtained by comparing the two scenarios regarding hospitalizations are equal to 92,766,429 € over the three years' time horizon considered in the analysis.

**Conclusions:** Nowadays, also considering the state of emergency due to the spread of the SARS-CoV-2 virus, it is crucial to implement innovative health technologies that improve the efficiency and sustainability of the health system. Also, it is essential to protect the elderly population, helping to avoid overload and healthcare systems disruption due to the many COVID-19 hospitalizations.

**Keywords:** Cost-Effectiveness Analysis, Economic evaluation, Influenza, Vaccines

## Introduzione

L'influenza è una malattia respiratoria acuta ad ampia diffusione e rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica, tanto da gravare sulla Società sia per i costi diretti (terapie, ospedalizzazioni nei casi più severi) che per quelli indiretti (giornate lavorative perse, perdita di produttività) ad essa associati. L'effetto combinato del ricorso sporadico all'utilizzo di test di laboratorio per la diagnosi di influenza, l'insorgenza potenziale di complicanze gravi e le difficoltà di codifica degli eventi ospedalieri associati possono determinare una

sottostima del numero di ospedalizzazioni dovute all'influenza e, quindi, del conseguente impatto economico. Visto, pertanto, l'ampio impatto clinico dell'influenza, risulta particolarmente rilevante riuscire a stimare in modo corretto anche il numero dei ricoveri, compresi quelli "sommersi" associati all'influenza. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha stimato che il numero di ospedalizzazioni associate all'influenza deducibile dai dati di dimissione ospedaliera fosse, in media, circa 5 volte inferiore rispetto al numero stimato considerando la totalità dei ricoveri per patologie del sistema respiratorio e circolatorio (1). Nel contesto italiano, un'analisi condotta recentemente volta a stimare la consistenza e il conseguente peso economico dei ricoveri ospedalieri effettivamente associati all'influenza dalla stagione 2008-2009 a quella 2014-2015 ha evidenziato che, nel periodo considerato, sono stati registrati, in media, 4.407 ricoveri ospedalieri per anno con codice ICD-9-CM487 (relativo alla diagnosi di influenza) come diagnosi principale di dimissione. Le ospedalizzazioni in cui, invece, è stata inserita una diagnosi che potrebbe risultare dalle complicanze dell'influenza a livello dell'apparato respiratorio (codice ICD-9-CM: 460-466, 481-486, 490-496, 500-508 e 510-516) e del sistema circolatorio (codice ICD-9-CM: 422, 427 e 428) sono state, in media, 312.893 e 316.866 per anno (2). La descrizione completa dei codici ICD-9-CM utilizzati è

Received: February 20, 2021

Accepted: July 6, 2021

Published online: August 4, 2021

This article includes supplementary materials

### Corresponding author:

Filippo Rumi  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari  
Largo F. Vito 1  
00168 Roma - Italy  
filippo.rumi@unicatt.it



riportata nel materiale supplementare. Tuttavia, è necessario precisare che la reale stima dei casi ospedalizzati a causa di complicanze a livello dell'apparato respiratorio è di difficile determinazione, tenuto conto delle fonti informative a disposizione. Il numero di ricoveri ospedalieri attribuibili alla sindrome influenzale stimati prendendo in considerazione le dimissioni con diagnosi principale per patologie respiratorie e cardiache è circa 4 volte superiore rispetto al numero di ospedalizzazioni per influenza direttamente deducibile dal flusso delle dimissioni ospedaliere (SDO). Si è, inoltre, osservato che le giornate di degenza media per i ricoveri dovuti a influenza (5,2 giornate) risultano essere inferiori rispetto a quelle relative alle ospedalizzazioni causate da patologie respiratorie e circolatorie (8,7 e 7,8 giornate, rispettivamente), in linea con il grado di severità delle malattie considerate. È, infine, importante ricordare che l'impatto in termini di ospedalizzazioni interessa maggiormente la popolazione di età >65 anni, infatti si stima che circa il 63% delle ospedalizzazioni correlate all'influenza e il 90% dei decessi coinvolgono gli anziani (3). Lo sviluppo di vaccini antinfluenzali più efficaci per i soggetti di età ≥65 anni risponde a un'importante esigenza di carattere medico. In particolare, il vaccino ad alto dosaggio è l'unico vaccino antinfluenzale ad aver dimostrato, oltre a una maggiore immunogenicità, un'efficacia clinica superiore rispetto al vaccino a dosaggio standard nella protezione dall'influenza e dalle ospedalizzazioni per tutte le cause e per complicanze respiratorie e cardiovascolari. Tenuto conto degli elementi sopramenzionati, a nostra conoscenza non vi sono evidenze scientifiche che riguardano la determinazione del profilo di sostenibilità economica e l'efficacia dimostrata del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio nel confronto con la "standard dose" nel contesto italiano. Pertanto, l'obiettivo del presente studio è quello di presentare i risultati di una valutazione economica sul vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio nella popolazione italiana over 65, descrivendo un modello di costo-efficacia comparativo tra il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio e il vaccino quadrivalente a dosaggio standard (QIV HD vs QIV SD). Tale analisi propone

una valutazione in termini di costi incrementali, QALY incrementali e rapporto incrementale tra costi e benefici (ICER). Verrà, altresì, presentato un modello di budget impact che mira a valutare l'assorbimento di risorse totale, ipotizzando una diffusione incrementale del vaccino antinfluenzale quadrivalente ad alto dosaggio (QIV HD) nella pratica clinica italiana nei 3 anni successivi alla sua introduzione.

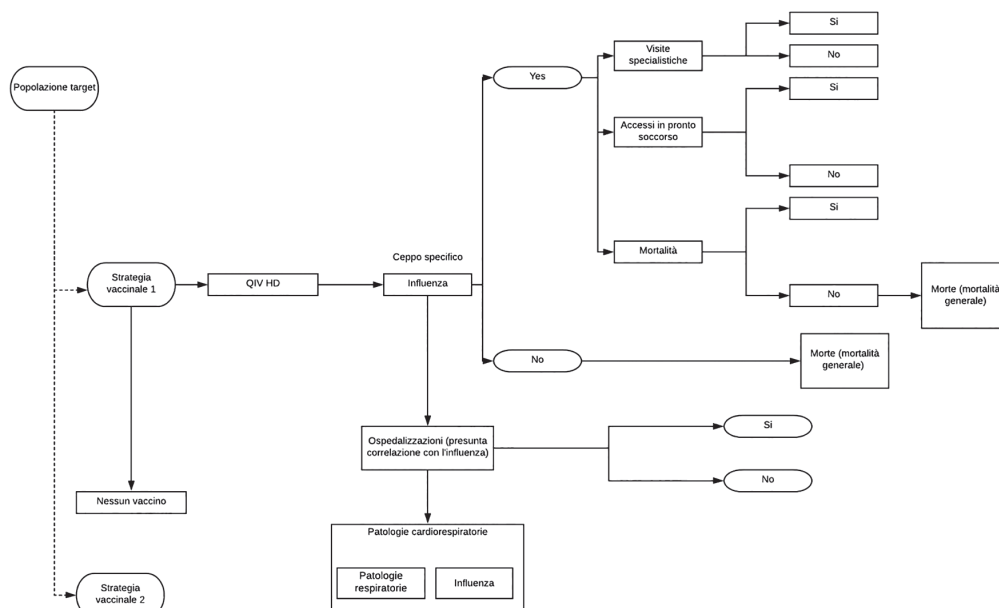
**Metodi**

**Descrizione del modello**

Il modello di costo-efficacia permette di confrontare 2 strategie vaccinali nella popolazione eleggibile alla vaccinazione con QIV HD (pazienti over 65), in un orizzonte temporale di un anno. In particolare, il modello prevede il confronto dei seguenti scenari:

- QIV HD
- QIV SD

Il modello markoviano utilizzato, basato sull'implementazione di un albero probabilistico che prevede una componente statica (casi di influenza rilevati nel primo anno dell'orizzonte temporale) e una componente dinamica (outcome/risorse sanitarie pluriennali), presuppone che tutti gli eventi di interesse si verifichino all'interno di una singola stagione influenzale; quindi, l'orizzonte temporale è, effettivamente, di 1 anno. Pertanto, nella presente analisi, vengono sottoposti a un fattore di sconto esclusivamente gli outcome, poiché si riferiscono a un orizzonte temporale lifetime. Tuttavia, dal momento che le complicanze secondarie dell'influenza possono provocare una morte prematura, il modello tiene conto dei potenziali anni di vita persi oltre questo orizzonte temporale. Le conseguenze in termini di decessi prematuri a causa dell'influenza sono espresse in anni di vita (LY) e in anni di vita aggiustati per la qualità (QALY), considerando la speranza di vita degli individui interessati. La struttura completa del modello è illustrata nella Figura 1.



**Fig. 1** - Rappresentazione del modello statico (ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza).



Il modello stima, innanzitutto, la probabilità di influenza (numero di casi di influenza) nella popolazione considerata, sulla base del tasso di attacco del virus e del livello di copertura della strategia vaccinale considerata, pari al 54,6% (Tab. I); utilizza, poi, l'efficacia di ciascun vaccino considerato nella prevenzione dell'influenza, per stimare la probabilità di avere un caso di influenza nella popolazione.

$$P(\text{influenza}) = \frac{\% \text{ tasso di attacco virus} \times \text{copertura vaccinale} \times \text{efficacia relativa della strategia vaccinale}}{100}$$

Questa probabilità è, quindi, specifica per ciascun vaccino utilizzato. Nei pazienti con influenza, la probabilità di andare incontro a visita medica e/o accesso al Pronto Soccorso è ritenuta essere uguale per tutti i vaccini considerati, tenuto anche conto della percentuale di "mismatch" per

quanto concerne il vaccino adiuvato trivalente (considerata solamente nell'analisi di budget impact), e non è mutualmente esclusiva. Coerentemente, l'utilizzo di queste risorse, visite mediche, accessi al Pronto Soccorso, risulta, dunque, essere correlato all'*attack rate* dell'influenza: il valore, dunque, tiene conto della percentuale di pazienti colpiti dalla sindrome influenzale, diversi per i due bracci di confronto, poiché pesati per il diverso grado di efficacia associato alle strategie vaccinali. La stessa metodologia è stata applicata ai decessi. Le ospedalizzazioni sono stimate considerando i ricoveri per cause diverse possibilmente collegate all'influenza, come documentate dagli investigatori del trial di efficacia FIM12 (4). In questo caso, i ricoveri sono una variabile indipendente dall'influenza: questo approccio considera le complicazioni possibilmente associate all'insorgere dell'influenza e determina il numero di ricoveri nella popolazione target inclusa nel modello, applicando le stime di efficacia relativa

**TABELLA I** - Parametri di input

| Parametro  | Dato di input | Media    | Deviazione standard | Distribuzione | Fonte  |
|--|---------------|----------|---------------------|---------------|--|
| Popolazione 65+  | 13.644.363    |          |                     | -             | 7  |
| Copertura vaccinale 65+  | 54,6%         | 54,6%    | 0%                  | -             | 8  |
| Attack rate 65+ (coorte non vaccinata)   | 7,2%          | 7,2%     | 0,7%                | Uniform       | 9  |
| Probabilità di accesso al Pronto Soccorso 65-74 aa                             | 0,57%         | 0,57%    | 0,06%               | Beta          | 10   |
| Probabilità di accesso al Pronto Soccorso 75+ aa                               | 1,07%         | 1,07%    | 0,10%               | Beta          | 10   |
| Probabilità di effettuare una visita dal MMG                                   | 38,6%         | 38,6%    | 3,94%               | Gamma         | 11   |
| Tasso di ospedalizzazione per 100.000 per influenza e cause cardio-respiratore | 5.801         | 5,8%     | 0,59%               | Beta          | 2  |
| % di ospedalizzazioni durante la stagione influenzale                          | 60%           | 60%      | 2,6%                | Beta          | Assumption   |
| Proporzione di ospedalizzazioni a causa di infezioni respiratorie              | 49,7%         | 49,7%    | 5,1%                | Beta          | 2  |
| Excess Mortality Rate (per 100.000)  | 143,9         | 0,15%    | 0,015%              | Beta          | 12   |
| Probabilità di morte condizionata allo sviluppo dell'influenza 65-74 aa        | 2,58%         | 2,58%    | 0,02%               | Beta          | Calcolato  |
| Probabilità di morte condizionata dallo sviluppo dell'influenza 75+ aa         | 2,75%         | 2,75%    | 0,02%               | Beta          | Calcolato  |
| Background Mortality 65-74 aa  | 1,17%         | 1,17%    | 0,12%               | Beta          | 7  |
| Background Mortality 75+ aa  | 4,20%         | 4,20%    | 0,43%               | Beta          | 7  |
| Vaccino QIV SD   | 11,08 €       | 11,08 €  | 1,13 €              | Gamma         | Gazzetta Ufficiale   |
| Vaccino QIV HD   | 32,00 €       | 32,00 €  | 3,29 €              | Gamma         | Assunzione   |
| Vaccino aTIV   | 6,99 €        | 6,99 €   | 0,71 €              | Gamma         | Gazzetta Ufficiale   |
| Costi per utilizzo risorse   |               |          |                     |               |  |
| Costo unitario di somministrazione   | 6,16 €        | 6,16 €   | 0,63 €              | Gamma         | 13   |
| Prescrizione di farmaci per l'influenza  | 20,78 €       | 20,78 €  | 2,12 €              | Gamma         | 14   |
| Farmaci influenzali senza prescrizione medica                                  | 11,34 €       | 11,34 €  | 1,16 €              | Gamma         | 15   |
| Visita dal medico di base correlata all'influenza                              | 20,66 €       | 20,66 €  | 2,11 €              | Gamma         | Tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche  |
| Accesso al Pronto Soccorso correlato all'influenza                             | 261,35 €      | 261,35 € | 26,67 €             | Gamma         | Rettifica decreto commissariale N°U00265 1° settembre 2014 |

di QIV HD contro il ricovero (rispetto al vaccino quadrivalente a dosaggio standard).

### *Numero di ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza*

$$= \frac{\text{Media ospedalizzazioni per influenza, patologie respiratorie e patologie circolatorie}}{\text{casi di influenza nella popolazione target}}$$

Il numero di ospedalizzazioni stimato mediante la formula riportata sopra è stato differenziato nei due scenari (QIV HD e QIV SD), sulla base dell'efficacia relativa delle due strategie nel prevenire i casi di influenza (24,20%, efficacia relativa di QIV HD vs QIV SD (5)) e nel prevenire i casi di ospedalizzazioni possibilmente correlate alla sindrome influenzale (18,2%, efficacia contro le ospedalizzazioni cardiorespiratorie per QIV HD vs QIV SD (6)). Questo tipo di approccio è stato scelto per il vaccino ad alto dosaggio, considerando l'elevata quantità e qualità di evidenze circa l'efficacia relativa dimostrata nella prevenzione di questo tipo di ricoveri, confermata in un contesto *real world*, come documentato nella metanalisi di Lee et al, 2018 (6). Nel modello, dunque, vengono presi in considerazione i ricoveri per malattia cardio-respiratoria, approccio che include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, permettendo, quindi, di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze dell'influenza. Questa metodica, quindi, consente di catturare il burden nascosto dell'influenza, collegato a eventi respiratori e/o cardiovascolari di cui l'influenza può essere una causa scatenante, anche se non riconosciuta e codificata, come accade nella gran parte dei casi anche nel nostro Paese (2). Infine, l'analisi condotta ha preso in considerazione la sola prospettiva del SSN, in quanto, dal momento che la popolazione target analizzata è caratterizzata da un tasso di occupazione basso (persone in età pensionabile), l'inclusione dei costi indiretti (perdite di produttività) non avrebbe impattato in maniera significativa sui risultati dell'analisi. Per verificare la robustezza dei risultati ottenuti nel caso base, sono state, inoltre, realizzate analisi di sensibilità deterministiche e probabilistiche, al fine di determinare lo scostamento massimo dal risultato ottenuto mediante l'utilizzo del valore medio di ciascun parametro e di misurare la probabilità di costo-efficacia del trattamento QIV HD nel confronto con QIV SD ottenuti utilizzando, per quanto concerne l'analisi probabilistica, il metodo MCMC (Markov Chain Monte Carlo), mentre, per quanto concerne l'analisi deterministica, i principali parametri del modello vengono fatti variare in un range pre-stabilito per valutare come ogni singolo scostamento abbia un impatto sui risultati dell'analisi.

### **Input del modello**

La Tabella I riassume i valori puntuali dei parametri di input, le medie, le deviazioni standard e le distribuzioni utilizzate per caratterizzare l'incertezza attraverso l'analisi di sensibilità probabilistica.

Per il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio viene considerata l'efficacia relativa rispetto al vaccino a dosaggio standard quadrivalente, pari al 24,2%. Tale valore è stato stimato dallo studio di Diaz Granados et al. (2014) (5), nel quale si

dimostra l'efficacia relativa di TIV HD vs TIV SD (FIM12 Trial). I dati di efficacia clinica dimostrati con il vaccino ad alto dosaggio trivalente (TIV HD) sono trasferiti alla formulazione quadrivalente (QIV HD), in virtù dello studio di immuno-bridging QHD00013 (RCT) (16).

In merito all'efficacia delle alternative vaccinali prese in considerazione per prevenire le ospedalizzazioni cardiorespiratorie, vengono utilizzati i seguenti parametri: per QIV SD 14,60% e, per QIV HD, 18,2% (17), che rappresentano, rispettivamente, l'efficacia assoluta e relativa dei vaccini nel prevenire le ospedalizzazioni cardiorespiratorie per il vaccino a dosaggio standard quadrivalente rispetto a nessuna copertura vaccinale e del QIV HD rispetto al QIV SD. Per QIV HD, 18,2% di efficacia relativa rispetto al vaccino quadrivalente a dosaggio standard (6). Per quanto concerne i valori di utilità che caratterizzano i pazienti di età superiore ai 65, si è fatto riferimento al lavoro di Scalone et al. del 2015 (18), mentre, per quanto riguarda i valori di disutilità dovuta alla sindrome influenzale, è stata dapprima stimata l'utilità media in QALY giornaliera riferita al solo periodo influenzale, pari a 0,2947 (19), per, poi, calcolare la perdita di utilità correlata all'influenza e la perdita di utilità per episodio di ospedalizzazione, come differenza tra l'utilità basale e quella associata all'influenza, aggiustata per la durata della sindrome influenzale. Tale durata è pari, in media, a 6 giorni (20), mentre la durata media associata all'ospedalizzazione possibilmente correlata alla sindrome influenzale è pari a 5,20 (2). La durata media della stagione influenzale in Italia è stata considerata pari a 6 mesi. Per quanto concerne la mortalità generale, è stato fatto esplicito riferimento alle tavole ISTAT stratificate per età. Per quanto riguarda, invece, la probabilità di morte correlata all'influenza, tenuto conto della copertura vaccinale, è stato considerato l'"excess mortality rate" per 100.000 abitanti dallo studio di Rosano et al. (12). Il costo dei vaccini considerati nell'analisi è pari al prezzo ex-factory pubblicato nella Gazzetta Ufficiale per quello già autorizzato al commercio (QIV SD), mentre, per il QIV HD, si è considerato un prezzo pari a 32,00 € per dose. Tale prezzo è stato considerato definendo una soglia di dominanza pari al 75%. Al prezzo indicato, infatti, il 75,8% delle simulazioni dell'analisi di sensibilità probabilistica risulta essere nel IV quadrante del piano di costo-efficacia. I costi diretti sono stati stimati mediante l'utilizzo delle tariffe nazionali vigenti e sulla base di una revisione della letteratura limitata al setting sanitario italiano. Infine, per quanto riguarda i ricoveri, viene considerata una media dei seguenti DRG per valorizzare economicamente le ospedalizzazioni con definizione cardiorespiratoria: 79, 80-81 e 85-89, pari a 4.035,32 €.

### **Analisi di costo-efficacia**

Nel caso base, l'analisi è stata condotta dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, pertanto sono stati considerati solo i costi diretti. La popolazione presa come riferimento ai fini dell'analisi è la popolazione con età superiore o uguale a 65 anni. L'analisi comparativa è stata incentrata sul confronto tra il vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (QIV HD) e il vaccino a dosaggio standard (QIV SD) quadrivalente. I costi e gli health outcome correlati all'influenza sono analizzati in una singola stagione influenzale. Gli anni di vita (LY) e





TABELLA II - Risultati analisi costo-efficacia

| CASO BASE – QIV HD vs QIV SD, ospedalizzazioni: influenza ed eventi cardiorespiratori |                  |                  |               |           |
|---|------------------|------------------|---------------|-----------|
|   | Strategia QIV SD | Strategia QIV HD | Differenziale | ICER      |
| Costi Strategie   | 151,44 €         | 149,89 €         | -1,55 €       | –         |
| LY  | 10,2447          | 10,2460          | 0,00131       | Dominante |
| Costi Strategie   | 151,44 €         | 149,89 €         | -1,55 €       | –         |
| QALY  | 8,8899           | 8,8911           | 0,001244      | Dominante |

gli anni di vita pesati per la qualità (QALY) vengono analizzati in un orizzonte *lifetime*. Il modello prevede un tasso di sconto del 3% esclusivamente per gli outcome.

Nel confronto tra i costi delle due strategie di prevenzione si osserva come i risparmi di risorse nelle voci di costo analizzate consentano di compensare totalmente il maggiore costo associato all'acquisizione del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio. In particolare, relativamente alle ospedalizzazioni, il ricorso alla strategia QIV HD implica un risparmio di risorse all'interno del pool di pazienti considerati nell'analisi pari a oltre -176 Mio €. La strategia vaccinale basata sul ricorso a QIV HD in tutta la popolazione 65+ vaccinata risulta, quindi, dominante, con un risparmio, al prezzo assunto nella presente analisi, di circa -21 Mio €. Nel confronto tra gli outcome clinici associati alle due strategie (Tab. II), emerge come i casi di influenza evitati annualmente dalla strategia basata su QIV HD siano pari a circa 70.000. Tale riduzione influisce anche su altri parametri che stimano, conseguentemente, l'impatto in termini di salute delle strategie, come, per esempio, il numero di visite mediche correlate all'influenza (-27.015), il numero di accessi in PS (Pronto Soccorso) (-602) e il numero di ospedalizzazioni evitate (-43.771). Dal confronto delle strategie che prevedono il ricorso al QIV HD vs QIV SD emerge come la nuova strategia sia associata al raggiungimento di un QALY più elevato rispetto allo *standard of care* (8,8899 vs 8,8912). Al prezzo

considerato, la strategia QIV HD è associata a un assorbimento di risorse medio per paziente considerato nell'analisi inferiore rispetto a quello necessario per un paziente vaccinato con QIV SD (€ 151,44 vs € 149,89). Dall'analisi differenziale di costi e outcome dati dal confronto tra le due strategie di prevenzione, si evince che la strategia vaccinale con il QIV HD risulta essere dominante rispetto al QIV SD, tenuto conto del minore assorbimento di risorse sanitarie e del maggior impatto in termini di QALY e LY.

Dall'analisi di sensibilità univariata emerge che il parametro la cui variazione impatta maggiormente sui risultati del caso base sia l'efficacia relativa del vaccino QIV HD in termini di riduzione delle ospedalizzazioni nel confronto con il QIV SD. Si fa notare, a questo proposito, che i dati di efficacia considerati per il vaccino ad alto dosaggio sono caratterizzati da un buon grado di certezza, provenendo da un RCT (FIM 12) e da una metanalisi di 4 RCT e 3 studi di *real world* di solida metodologia (4-6). Si segnala che il tasso di "attack rate" non risulta tra i parametri la cui variazione comporta uno scostamento significativo rispetto al risultato del caso base. QIV HD risulta essere dominante al prezzo considerato, e costo-efficace fino a un prezzo di circa € 105,00, considerando una soglia di accettabilità pari a 30.000 € per QALY (Fig. 2).

I risultati dell'analisi probabilistica sono riportati nella Figura 3: come è possibile constatare, il vaccino QIV HD è una strategia dominante nella gran parte delle simulazioni effettuate.

### Analisi di budget impact

Per la valutazione del potenziale impatto del vaccino QIV HD in termini finanziari, viene presentata, inoltre, un'analisi di budget impact (BIA), che mette a confronto il mix di alternative presenti nello scenario corrente (in assenza del vaccino ad alto dosaggio) con il nuovo scenario, nel quale si assume un progressivo ricorso al vaccino QIV HD nel mercato, con effetto complementare o sostitutivo rispetto al mix esistente. Il modello di budget impact si pone come obiettivo quello di realizzare una stima del potenziale carico economico per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) derivante dall'utilizzo nella pratica clinica di QIV HD in soggetti con età pari o superiore

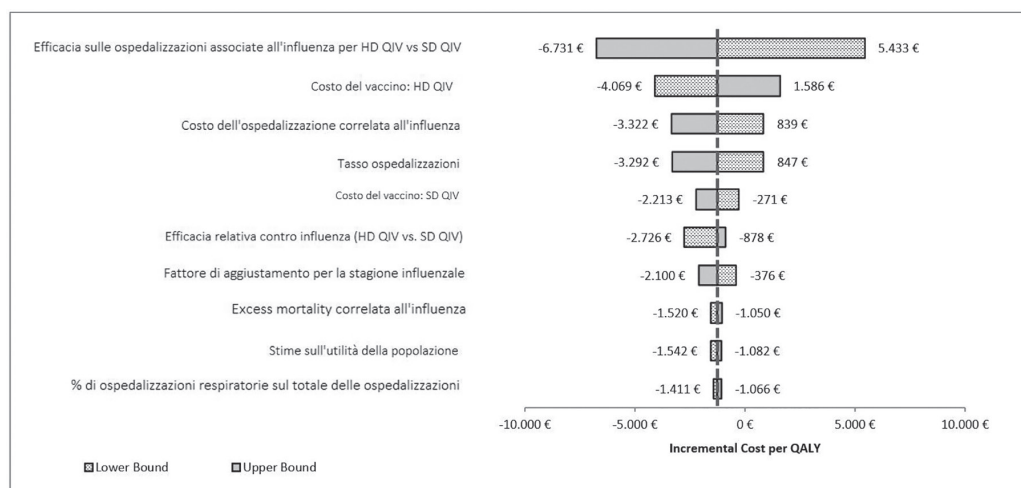
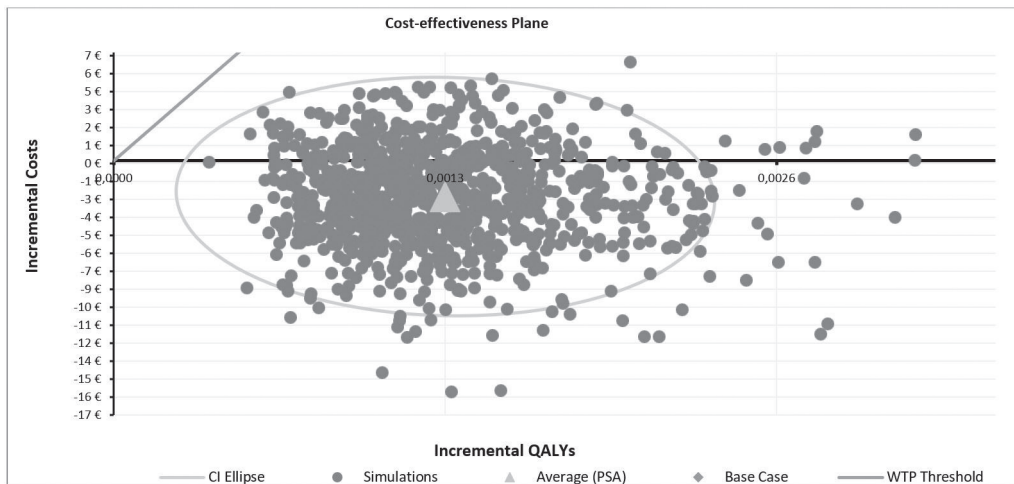


Fig. 2 - Analisi di sensibilità univariata (DSA, Deterministic Sensitivity Analysis), QIV HD vs QIV SD.



**Fig. 3** - Analisi di sensibilità probabilistica (PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis), QIV HD vs QIV SD.

a 65 anni. Al fine di isolare il budget impact relativo alla diffusione del nuovo vaccino, sono stati sviluppati due differenti scenari: il primo dove si ipotizza una composizione del mercato senza il nuovo vaccino quadrivalente ad alto dosaggio e un secondo in cui viene assunto che lo stesso sia disponibile sul mercato e sia caratterizzato, progressivamente, da una maggiore quota di mercato durante l'orizzonte temporale considerato. Il modello considera un orizzonte temporale di tre anni e la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale. Il confronto all'interno del modello di budget impact ha preso in considerazione il vaccino quadrivalente "standard dose" (QIV SD) e il vaccino adiuvato trivalente (aTIV). In tale contesto, è doveroso precisare che, dal momento dell'inclusione dell'analisi del vaccino trivalente, il modello considera una proporzione dei ceppi influenzali A e B pari, rispettivamente, al 70,2% e al 29,8% (Orsi, 2018) e considera una proporzione di "Matched B" pari al 34,0% (Puzelli 2019). Per la stima della popolazione eleggibile alla campagna vaccinale, si è preso come riferimento il dato ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) per la popolazione over 65 (6), pari a 13,8 milioni, di cui vaccinati, in base ai tassi di copertura registrati nella stagione 2019/2020 (54,6%), 7,5 milioni. Sulla base del numero dei pazienti eleggibili al vaccino, è stato stimato il numero di pazienti sottoposti alla campagna vaccinale con QIV HD. Per la definizione delle quote di mercato dei singoli vaccini, è stato considerato il livello di copertura vaccinale nella popolazione eleggibile, pari al 54,6%. Le market share, dunque, sono state riparametrate per tenere conto della copertura vaccinale nel contesto sanitario italiano. Nello scenario senza QIV HD, si ipotizza una quota di mercato costante durante l'orizzonte temporale considerato (3 anni) per QIV SD e per aTIV pari, rispettivamente, al 28,94% e al 25,66%, tenendo in considerazione, nelle quote di mercato, esclusivamente la popolazione vaccinata (dato di copertura vaccinale: 54,6%). Nello scenario che prevede l'introduzione di QIV HD si ipotizza un uptake incrementale pari al 5,99% il primo anno, al 9,26% il secondo anno e al 12,74% il terzo anno.

La Tabella III riporta i risultati dell'analisi di budget impact sul SSN complessivo in termini di costi incrementali e di costi evitati, per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato. Utilizzando l'approccio alle ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza con la definizione "cardiorespiratoria",

approccio che include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, e permettendo, quindi, di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze associabili all'influenza, si ottiene un risparmio dal confronto dei due scenari in termini di ricoveri evitati pari a 92.766.429 € (valore cumulato nei tre anni dell'analisi). Nella Tabella III sono, inoltre, presentati i risultati cumulati in termini di costo e outcome derivanti dall'analisi differenziale dello scenario "con" e "senza" QIV HD. Tali risparmi sono incrementali e raggiungono il loro apice nel terzo anno di analisi: il ricorso a QIV HD consente di evitare 41.362 casi di influenza e 22.989 ospedalizzazioni rispetto allo scenario che non prevede l'utilizzo dei QIV HD. Relativamente ai casi influenzali, alle visite dal medico di medicina generale, agli accessi al Pronto Soccorso, alle ospedalizzazioni e alla mortalità correlata all'influenza, si registra un differenziale positivo a favore del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio. I costi di acquisizione di QIV HD sono ampiamente compensati dai risparmi derivanti dalle ospedalizzazioni evitate e dagli altri driver presi in considerazione risultando in un risparmio associato alla nuova tecnologia sanitaria nei tre anni pari complessivamente a -5.390.474 €.

## Conclusioni

Nel presente studio si è analizzato l'impatto in termini di assorbimento di risorse dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale correlato all'introduzione del vaccino QIV HD nel setting assistenziale italiano, nonché il suo profilo di costo-efficacia nel confronto con il vaccino quadrivalente a dosaggio standard, considerando le ospedalizzazioni possibilmente correlate all'influenza. In particolare, nel confronto con la "standard dose" (QIV SD) emerge un profilo di costo-efficacia dominante, con una probabilità di costo-efficacia del 100% già a un livello di disponibilità a pagare di € 15.000 per QALY. In termini di budget impact, considerando l'approccio che include le ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, permettendo, quindi, di considerare anche l'effetto dei vaccini ad alto dosaggio nel ridurre questo tipo di complicanze dell'influenza, si ottiene un risparmio dal confronto dei due scenari, in termini di costi di ospedalizzazione, pari 92.766.429 € (valore cumulato nei tre anni dell'analisi). I costi

TABELLA III - Risultati del budget impact

| Input di costo                       | Scenario Senza QIV HD |                 |                 |                 | Scenario con QIV HD |                 |                 |               | Differenziale   |               |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
|                                      | "No Vaccine"          | QIV SD          | Adjuvanted TIV  | Totale          | No Vaccine          | QIV SD          | Adjuvanted TIV  | QIV HD        |                 | Totale        |
| Costi Vaccino                        | 0 €                   | 131.245.008 €   | 73.424.703 €    | 204.669.710 €   | 0 €                 | 112.452.639 €   | 58.583.539 €    | 122.227.591 € | 293.263.770 €   | 88.594.059 €  |
| Costi somministrazione               | 0 €                   | 72.966.539 €    | 64.706.176 €    | 137.672.714 €   | 0 €                 | 62.518.796 €    | 51.627.268 €    | 23.528.811 €  | 137.674.875 €   | 2.161 €       |
| Medicinali prescritti                | 10.732.372 €          | 3.694.045 €     | 3.490.616 €     | 17.917.032 €    | 10.732.169 €        | 3.165.111 €     | 2.785.066 €     | 902.916 €     | 17.585.263 €    | -331.769 €    |
| Medicinali senza prescrizione        | 15.173.156 €          | 5.222.547 €     | 4.934.944 €     | 25.330.647 €    | 15.172.870 €        | 4.474.754 €     | 3.937.455 €     | 1.276.520 €   | 24.861.600 €    | -469.047 €    |
| Visite dal medico di base            | 10.670.395 €          | 3.672.712 €     | 3.470.458 €     | 17.813.565 €    | 10.670.193 €        | 3.146.834 €     | 2.768.983 €     | 897.702 €     | 17.483.712 €    | -329.853 €    |
| Accessi al PS "influenza-related"    | 2.898.307 €           | 997.587 €       | 942.650 €       | 4.838.544 €     | 2.898.252 €         | 854.747 €       | 752.115 €       | 243.835 €     | 4.748.949 €     | -89.595 €     |
| Ospedalizzazioni                     | 2.835.793.750 €       | 1.544.052.522 € | 1.379.849.522 € | 5.759.695.794 € | 2.835.740.227 €     | 1.322.966.746 € | 1.100.943.768 € | 407.278.623 € | 5.666.929.364 € | -92.766.429 € |
| Totale                               | 2.875.267.979 €       | 1.761.850.959 € | 1.530.819.069 € | 6.167.938.007 € | 2.875.213.712 €     | 1.509.579.627 € | 1.221.398.193 € | 556.356.000 € | 6.162.547.533 € | -5.390.474 €  |
| Outcome                              |                       |                 |                 |                 |                     |                 |                 |               |                 |               |
| Casi di influenza                    | 1.338.021             | 460.542         | 435.180         | 2.233.743       | 1.337.996           | 394.599         | 347.218         | 112.568       | 2.192.381       | -41.362       |
| Visite dal medico di base            | 516.476               | 177.769         | 167.980         | 862.225         | 516.466             | 152.315         | 134.026         | 43.451        | 846.259         | -15.966       |
| Accessi al PS "influenza-related"    | 11.090                | 3.817           | 3.607           | 18.514          | 11.090              | 3.271           | 2.878           | 933           | 18.171          | -343          |
| Ospedalizzazioni                     | 702.743               | 382.634         | 341.943         | 1.427.321       | 702.730             | 327.847         | 272.827         | 100.928       | 1.404.332       | -22.989       |
| Mortalità                            | 541.244               | 334.807         | 297.599         | 1.173.650       | 541.234             | 286.867         | 237.446         | 107.029       | 1.172.576       | -1.074        |
| Influenza-related Mortality Approach | 35.719                | 12.294          | 11.617          | 59.631          | 35.719              | 10.534          | 9.269           | 3.005         | 58.527          | -1.104        |
| Background Mortality Approach 1      | 505.525               | 322.512         | 285.982         | 1.114.019       | 505.515             | 276.333         | 228.177         | 104.024       | 1.114.049       | 31            |
| LY                                   | 190.297.340           | 121.399.548     | 107.649.115     | 419.346.003     | 190.293.749         | 104.016.905     | 85.890.251      | 39.156.047    | 419.356.952     | 10.950        |
| QALY                                 | 165.127.606           | 105.347.476     | 93.414.897      | 363.889.979     | 165.124.490         | 90.263.256      | 74.533.162      | 33.979.377    | 363.900.284     | 10.305        |

di acquisizione e somministrazione di QIV HD sono più che compensati dai risparmi derivanti dalle ospedalizzazioni evitate e dagli altri driver presi in considerazione, risultando in un risparmio complessivo di oltre 5 Mio € in 3 anni. I nostri risultati sono allineati con quelli delle precedenti valutazioni di costo-efficacia del vaccino antinfluenzale ad alto dosaggio in altri contesti. Il vaccino ad alto dosaggio è risultato essere costo-efficace o dominante in tutte le valutazioni, tenuto conto di diverse metodologie, approcci modellistici e prospettive dei modelli farmaco-economici (21,22). Oggi, tenuto conto anche dello stato emergenziale causato dal diffondersi del virus SARS-CoV-2, risulta di fondamentale importanza implementare tecnologie sanitarie innovative che consentano la sostenibilità del sistema sanitario. In secondo luogo, risulta fondamentale proteggere la popolazione anziana, contribuendo a evitare sovraccarichi causati dai numerosi ricoveri che si sono verificati durante lo stato emergenziale nel corso del 2020. Pertanto, dal momento che vi sono solidi dati a supporto dell'efficacia relativa dimostrata nella prevenzione di ricoveri, confermata in un contesto *real world* (5), e tenuto conto del profilo di dominanza della strategia vaccinale QIV HD, si auspica un sempre maggiore ricorso a tale alternativa nella popolazione over 65 nel contesto italiano.

### Limiti del modello

Lo studio non è esente da limitazioni. Il modello non ha tenuto conto né dell'immunità di gregge né della prospettiva sociale. Pertanto, il beneficio del vaccino quadrivalente antinfluenzale ad alto dosaggio (QIV HD) potrebbe non essere stato pienamente catturato. Inoltre, le Linee Guida dell'OMS affermano che l'uso di un approccio statico è più appropriato quando si analizzano gli effetti della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione anziana (23). Tuttavia, l'uso di un modello statico, invece di un modello dinamico, come quello descritto sopra, potrebbe sottovalutare il valore del vaccino nel prevenire esiti nel medio-lungo periodo. Infine, dal momento che non vi sono né robuste evidenze né flussi amministrativi che informano precisamente in merito alle ospedalizzazioni cardio-respiratorie possibilmente correlate all'influenza, la stima da noi ottenuta potrebbe essere contraddistinta da un certo grado di incertezza nel sottostimare o nel sovrastimare i risultati dell'analisi in termini di ospedalizzazioni evitate. Per ovviare a tale limite, il valore è stato indagato sia nell'analisi di sensibilità deterministica che in quella probabilistica.

### Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This article was produced with support from Sanofi.  
Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

### Bibliografia

- Zhou B, Wentworth DE. Influenza A virus molecular virology techniques. *Methods Mol Biol.* 2012;865:175-192. [CrossRef PubMed](#)
- Bertolani A, Fattore G, Pregliasco F. The hospitalization burden of influenza: just the tip of the iceberg? *Global & Regional Health Technology Assessment.* 2018;1-9. [CrossRef](#)
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA.* 2004;292(11):1333-1340. [CrossRef PubMed](#)
- Hollingsworth R, Palmu A, Pepin S, et al. Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2021;237:54-61. [CrossRef PubMed](#)
- DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014;371(7):635-645. [CrossRef PubMed](#)
- Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(5):435-443. [CrossRef PubMed](#)
- Istituto Nazionale di Statistica – disponibile su: [Online](#); Popolazione residente al 1° gennaio; (ultimo accesso aprile 2021)
- Dati coperture vaccinali. Ministero della Salute. [Online](#); (ultimo accesso aprile 2021)
- Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018;36(23):3199-3207. [CrossRef PubMed](#)
- Trucchi C, Paganino C, Orsi A, et al. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults ≥50 years-old. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):585. [CrossRef PubMed](#)
- Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(6):1331-1341. [CrossRef PubMed](#)
- Rosano A, Bella A, Gesualdo F, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis.* 2019;88:127-134. [CrossRef PubMed](#)
- Colamesta V, Tamburrano A, Barbara A, et al. Cost-consequence analysis of influenza vaccination among the staff of a large teaching hospital in Rome, Italy: A pilot study. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225326. [CrossRef PubMed](#)
- Pitrelli A. Introduction of a quadrivalent influenza vaccine in Italy: a budget impact analysis. *J Prev Med Hyg.* 2016;57(1):E34-E40. [PubMed](#)
- Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Cost of influenza and influenza-like syndromes (I-LSs) in Italy: results of a cross-sectional telephone survey on a representative sample of general population. *Respir Med.* 2018;141:144-149. [CrossRef PubMed](#)
- Safety and immunogenicity of High-Dose Quadrivalent Influenza vaccine in Participants ≥65 years in the US. *ClinicalTrials.gov* – Identifier NCT03282240, [Online](#); (ultimo accesso marzo 2021)
- Chit A, Roiz J, Aballea S. An Assessment of the Expected Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines in Ontario, Canada Using a Static Model. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133606. [CrossRef PubMed](#)
- Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health related quality of life norm data of the general population in Italy: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *EBPH* 2015;12(3):e11457-1-e11457-15; disponibile su: [Online](#); (ultimo accesso giugno 2021)
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess.* 2003;7(35):1-170. [CrossRef PubMed](#)



20. Istituto Superiore di Sanità (ISS) – Epicentro – [Online](#); L'epidemiologia per la sanità pubblica – Influenza; (ultimo accesso marzo 2021)
21. Chit A, Becker DL, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(12):1459-1466. [CrossRef PubMed](#)
22. van Aalst R, Russo EM, Neupane N, et al. Economic assessment of a high-dose versus a standard-dose influenza vaccine in the US Veteran population: estimating the impact on hospitalization cost for cardio-respiratory disease. *Vaccine*. 2019;37(32):4499-4503. [CrossRef PubMed](#)
23. WHO Guide on standardization of economic evaluations of immunization programmes. 2019. [Online](#); (ultimo accesso aprile 2021)





# Price and reimbursement for orphan medicines and managed entry agreements: does Italy need a framework?

Claudio Jommi<sup>1</sup>, Antonio Addis<sup>2</sup>, Nello Martini<sup>3</sup>, Elena Nicod<sup>4,1</sup>, Marcello Pani<sup>5</sup>, Annalisa Scopinaro<sup>6</sup>, Sabine Vogler<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Cergas SDA Bocconi School of Management, Milan - Italy

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Regional Health Service (Regione Lazio) Member of the Scientific Technical Committee, Italian Medicines Agency (AIFA), Rome - Italy

<sup>3</sup>Fondazione ReS (Research and Health Foundation), Rome - Italy

<sup>4</sup>Dolon Ltd, London - UK

<sup>5</sup>Agostino Gemelli IRCCS University Hospital Foundation, Rome - Italy

<sup>6</sup>UNIAMO (Italian Federation for Rare Diseases), Rome - Italy

<sup>7</sup>WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies, Austrian National Public Health Institute (GÖG), Vienna - Austria

## ABSTRACT

This article illustrates a consensus opinion of an expert panel on the need and usefulness of a framework for price and reimbursement (P&R) process and managed entry agreements (MEAs) for orphan medicines in Italy.

This opinion was gathered in three rounds: an introductory document was sent to the panel and discussed during a recorded online meeting. A second document was sent to the panel for their review. In the third step the final document was validated. Members of the expert panel are the authors of the article.

The panel agreed that Italy does not need a specific value framework for orphan medicines, driving the P&R process. Rather, a more structured value framework for all medicines tailored to the specific drugs can be useful. For orphan drugs, the panel advocated for a multidisciplinary approach and the contribution of different stakeholders to value assessment, and acknowledged the importance of addressing, more than for other drugs, unmet needs, equity issues and societal value. The panel raised the need of increasing the importance of patient-reported outcomes. Experts, acknowledging the growing criticisms in implementation of outcome-based agreements in Italy, expressed their position against their abandonment in favour of discounts only and supported orphan medicines as natural candidates for these agreements.

Finally, the panel made some recommendations on the appraisal process for orphan medicines, including an early discussion on the uncertainty of the evidence generated and the adoption of a structured approach to identify the agreement, which better responds to the uncertainty.

**Keywords:** Italy, Managed entry agreements, Orphan medicines, Value framework

## Background

Orphan drugs, targeting unmet needs and rare conditions, raise specific market access issues. Rarity may lead to “sub-standard” clinical evidence at the time of launch, when compared to more prevalent diseases. In fact, clinical trials include small population samples, the profile of recruited

patients is heterogeneous (in terms of age, stage and severity of the disease) and robust evidence on the disease progression and on its burden on patients is often not available. Moreover, labelled comparators are absent and their off-label use, if any, usually suffers from the inexistence of robust evidence (1-4).

Rarity may also be related to a potential lack of knowledge on the underlying physio-pathologic mechanisms involved in the disease, which has not received the same attention and investment as more prevalent diseases, not necessarily because the mechanisms themselves are more complex. When new medicines for rare diseases are available, the demonstration of their value may be based on specific surrogate outcomes. Evidence of the relationship with phenotypic or symptomatic dimensions of the disease must be established, together with their potential for modifying the course of the disease. This is not specific to rare disease, but frequent.

Orphan drug policies acknowledge the issue of the lack of scientific and clinical evidence in this area, since they aim at incentivizing companies to invest in research and

Received: May 14, 2021

Accepted: July 27, 2021

Published online: August 5, 2021

### Corresponding author:

Claudio Jommi

Cergas, Centro di Ricerche sulla Gestione

dell'Assistenza Sanitaria e Sociale

SDA Bocconi School of Management

Università Bocconi

Via Sarfatti 25

20136, Milano - Italy

claudio.jommi@unibocconi.it



development (R&D) for rare diseases, in order to correct inequalities in access to effective treatments compared to diseases that are more prevalent. This also leads to a higher acceptance of “sub-standard” evidence at the time of registration, than for other disease areas. Indeed, the explicit goal is to provide patients with effective treatments, but also to trigger further research once the treatment is on the market, either way through basic and clinical research. Nevertheless, this allows market access institutions (payers) that assess and appraise new medicines, to decide on price and reimbursement (P&R), with the actual responsibility to provide for a reasonable value framework that incorporates the uncertainty on the ‘value’.

Responses to these challenges have been a critical review of value frameworks and value-based pricing for orphan medicines as well as the introduction of managed entry agreements (MEAs) to manage the risk of reimbursement related to uncertainty.

As for the first topic, some papers advocated for the identification of a specific value framework for orphan medicines. For example, the ORPH-VAL Group (1) recommended:

- to implement a multidimensional framework that looks beyond the value of the medicine and incorporates other considerations, such as societal preferences, rarity of the disease, unmet needs and sustainability of innovation in rare diseases;
- that if access does not rely on a multidimensional approach, but on incremental cost-effectiveness ratio (ICER) thresholds, this should be modulated to reflect all specificities of rare diseases, including rarity, unmet therapeutic needs and societal preferences;
- to inform price negotiation, among other elements, by considering the magnitude of the product value in light of price-value precedents for other specialized technologies and medicines;
- to involve rare disease expertise, including both the health care professionals’ and patients’ perspectives.

Other authors suggested a more operational framework. For example, Hughes-Wilson and others (5) proposed specific domains as drivers of the price setting. Some domains are value-based, including disease severity, level of unmet need, quality of the evidence and level of the effectiveness uncertainty; others refer to a trade-off between unit price and volumes and include the prevalence and the use of medicines for one or many indications; still others consist of a cost-plus pricing approach (i.e. manufacturing complexity). Berdud and others (6) estimated a modular threshold on ICER, based on the one used for medicines in England, that depends on the expected volumes and their impact on return of investments, calculated on the ground of orphan-specific R&D cost estimates.

In Italy, there is no specific framework for the assessment of orphan medicines, and the P&R process for all drugs has been recently revised. The guidelines for the P&R dossier (7) explicitly mention orphan medicines as possible targets for pharmaco-economic evidence. These guidelines have incorporated the framework used for the appraisal of the innovativeness status of medicines, which relies – according to Italian Medicines Agency (AIFA) – on three criteria: the unmet need,

the added therapeutic value and the quality of the evidence, based on the GRADE system (8). For orphan medicines, a low quality of the evidence at market launch, according to the GRADE system, may be considered acceptable, when the other two criteria (the unmet need and the added therapeutic value) are high, or at least moderate.

In Italy, in 2019 orphan drugs accounted for 6.6% of total expenditure for reimbursed drugs. Among the different therapeutic classes considered orphan, medicines for rare tumours accounted for more than 50% of total spending, followed by those for neurological disorders (7.5%, of which the enzyme replacement therapy determined the highest mean cost per patient – €260k), genetic diseases (7.4%) and idiopathic pulmonary fibrosis (7.1%) (9).

MEAs are broadly defined as an arrangement between a manufacturer and payer/provider that enables access to (coverage/reimbursement of) a health technology subject to specified conditions (10). The first component of this uncertainty consists of the switch from clinical trials’ efficacy/safety evidence to effectiveness/tolerance observed in daily practice. The payer does not want to pay for uncertain health benefits per patient and/or an excess of severe adverse events, at least at the initial price. The second component is focused on effectiveness/tolerance. Specifically, the observed sustainability of the expected benefit/risk ratio through time could potentially translate into a long duration of treatment. The third component is related to the size of the eligible population, both prevalent and incident. The existence of an effective treatment can increase the size of the prevalent population, because screening for the disease may be technically improved and intensified. Moreover, if patients receive a sustained benefit, the size of the prevalent population under treatment will increase through time at least at the rate of incidence.

MEAs are traditionally classified into four classes, according to two possible sets of contingencies (10-12) (Tab. I):

- financial-based agreements, which allow payers to share with the industry the post-marketing budget impact of new drugs vs outcome (or performance)-based agreements, that link payers’ commitment to the actual impact of the drugs on health;
- patient-level agreements, when the financial/outcome effect is measured on each single patient (e.g. patient cost cap for financial-based agreement and performance-linked reimbursement), vs population-level agreements that consist of an effect measured on the whole target population (e.g. coverage with evidence development and price-volume agreements).

Table I - Managed entry agreements

|                        | Population Level                    | Patient Level   |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| <b>Financial Based</b> | Price/volume agreement<br>Sales cap | Patient utilization (or cost) cap<br>Free/discounted treatment initiation |
| <b>Outcome Based</b>   | Coverage with evidence development  | Performance-linked reimbursement  |

Source: Adapted from (10-12).



Among the above uncertainty components, the first and potentially the second ones are eligible to outcome-based agreements, since the sustainability of the benefit derived from the treatment through time is a proxy of its actual effectiveness. The second component can also be amenable to financial agreements, since duration of treatment is easily observable and has a direct impact on budget. The third component is manageable through financial agreements. For example, the uncertainty may result from incomplete knowledge of the prevalence of the disease at the time of launch, and of the size of the eligible population. It may also be the result of the expansion of this prevalence related to the existence of an effective treatment. The payer considers this case as a market success for the company and will expect to share its benefits because of the higher volumes than expected.

MEAs in principle can bring important advantages for the industry and the payers (13). Pharmaceutical companies take advantage of MEAs to achieve the drug coverage and to improve their public image, their position within the competitive arena and the relationships with payers. Moreover, local affiliates of pharmaceutical companies use MEAs to meet price cut requirements by payers, leaving list prices within the price corridor set by their parent companies. These corridors avoid cross-country high differences in the list prices. Thus, they ensure that neither payer refer to the lower net prices in cross-referencing nor parallel traders taking advantage of the system. MEAs help payers to manage the financial risk related to uncertain clinical benefits. Through MEAs, payers may also guarantee patients accessing new drugs, while ensuring an efficient allocation and the appropriate use of resources. In this way, they can manage the pressure from patient associations, politicians and media. MEAs could also allow a flexible management of multiple indications, providing for indication-based agreements for the same drug. If the prescription per indication is traced, MEAs can be set per indication, depending on the relevant drugs' value.

However, some contributions have highlighted possible drawbacks of these agreements, including: a general concern on the driver, which seems to be more affordability than managing uncertainty (14,15); the issue of poor enforcement for coverage with an evidence-development-type contract: in fact, the advice to discontinue reimbursement for medicines with unfavourable post-marketing evidence was not applied (16); important transaction costs in charge of both parties and the administrative burden on health care providers (17); the expectation that if a MEA is signed with many payers, companies may ask for higher list prices (18).

## Objective and methods

This document reports the discussion and the consensus reached by an expert panel on whether:

- a specific value-based framework for orphan medicines is needed for P&R negotiation;
- a more structured approach to outcome-based MEA may support their use in the future and how.

The panel is composed by the authors of this 'Point of View' article. They represent the stakeholders involved in the topics

under discussion (i.e. regulatory authorities, regional representatives, hospital pharmacists, patients' associations) and international experts. The selection of experts relied on the interest in their participation (sample of convenience) (19).

Panellists were invited to participate on the 9 November 2020. The discussion meeting was carried out on 15 December 2020 and lasted 2.5 hours (3 pm–5.30 pm). It was managed virtually and recorded. The panel was coordinated by CERGAS (Centre for Research on Health and Social Care Management) researchers.

Before the meeting, the panellists received a document with a description of the background (first paragraph of this article), the objective of the meeting, the meeting format and list of participants, the agenda, the follow-up actions and the project sponsors. More specifically, panellists were informed that the objectives of the Panel were discussing:

- value-based framework for orphan medicines, that is, whether a specific value framework for access issues (P&R) is needed or the existing value framework adopted in Italy is sufficiently broad to capture the specific characteristics of orphan medicines;
- MEAs applied to orphan medicines, that is, whether (i) outcome- and/or financial-based MEAs are still a useful option to manage uncertainty (or a hidden discount on list prices is preferable, if affordability is the main issue), (ii) a general framework can be created to identify the most appropriate mix of value-based and financial agreements, given the characteristics of the treatment.

During the meeting, the panel was introduced to the concept of using a more structured approach to facilitate the discussion and design of MEAs between manufacturers and payers. Such an approach was not supposed to increase the complexity of the agreements, but rather to facilitate a structured dialogue between manufacturers and payers, in order to agree on the need for a MEA and to implement it in an effective, feasible and acceptable manner. This would involve identifying which products are candidates for a MEA, identifying, agreeing and prioritizing the risks that should be addressed, and agreeing on suitable terms to address this risk that are satisfactory for both sides.

The minutes of the meeting were shared with the panel for a feedback on 12 January 2021 with a first draft of the consensus document (first round). A revised second document was sent on 1 March to all panellists (second round). The third version of the document was sent on 15 April and all authors agreed on this final version (third round).

The following paragraphs report the consensus document of the panel.

## Results (consensus document)

### *P&R framework for orphan medicines*

- On the one hand orphan medicines have some commonalities that could make them eligible for a common assessment and appraisal framework:
  - although the target population is expected to be small, in many cases the uncertainty on the dimension



- of the target population leads the payers to rely on estimates provided by the marketing authorization holder and coming from the market research, expert panels, etc.;
- data on the relevant clinical pathways are often scarce;
  - the still very frequent unmet needs.
- On the other side orphan medicines are heterogeneous for many aspects:
    - the panel acknowledged that, even if the target populations for orphan indications are small, orphan medicines can have an overall major impact in terms of patients' clinical conditions and of value: however, their actual therapeutic value is very diverse, ranging from a limited impact to a curative effect;
    - orphan drugs can have other non-orphan indications: the total yearly spending for medicines with also an indication for rare tumours ranges from €80 to 200 million in Italy.
  - Due to differences across orphan medicines, the panel agreed that there is the need of a value framework for medicines in general. It is needed to adapt the general framework to each specific (orphan and non-orphan) drug category, but not to apply specific framework for them. For example, the panel agreed that assessment and appraisal of orphan medicines require, even more than other drugs, a multidisciplinary approach and the contribution of different stakeholders. The latter are very important to provide insights into the societal value and priority setting.
  - As far as the general value framework (list of framework domains and their relevance) is concerned, the panel suggested:
    - to make value framework more structured in general, using a holistic approach, in order to return a more transparent and reproducible access process;
    - to maintain the necessary flexibility (e.g. avoiding rigid thresholds, if any, of the ICER).
  - The panel acknowledged that the assessment of some domains is well established, for example, the level of disease severity, the added clinical value and the quality of the evidence. Other domains should be further explored, for example, the unmet need level, equity issues, societal value. For these domains, the contribution of policy-makers is important. The unmet need should also be investigated in terms of prioritization, considering that only 300 diseases out of 8,000 are covered by a treatment. Furthermore, the importance of some fields (e.g. the organizational impact) is increasing (e.g. for gene therapies). These areas of interest should be thoroughly considered in advance. Some domains should also be strengthened in the P&R, for example, patient-reported outcome (PRO). Particularly, quality of life is very important for some rare diseases, but data in case of rare diseases are very often collected with difficulty. Among the domains mainly driven by the domestic environment, affordability is the most important one and should be addressed by avoiding:
    - a silos approach, that is, considering at least the perspective of health payers;
    - as far as possible, dedicated funds, unless they are aimed to secure access for medicines (e.g. funds for innovative medicines in Italy). This would refrain from multiple dedicated funds for medicines that are not consistent with an integrated approach and raise the risk of their inappropriate definition/management.
  - Finally, despite P&R relying on a value-based framework (and be value-driven), a better understanding of investments in R&D in general and for orphan medicines in particular (and the return on these investments) is necessary (6,20), especially when these drugs also have non-orphan indications.

### **MEAs' structured approach**

- Orphan medicines are natural candidates for MEAs because of the high level of uncertainty on their effects, on the dimension of the target population and on the clinical pathway of the relevant disease. However, the panel discussed MEAs in general and not with a specific focus on orphan medicines. In this respect, the panel has also acknowledged that the IMPACT-HTA Project has created some tools to support use and implementation of an outcome-based MEA with a rare disease treatment (21).
- Panellists agreed on the importance of collecting real-world data, requiring a pre-defined protocol, and that MEAs without an appropriate data collection may be lost opportunities.
- The panel acknowledged the growing criticisms on (individual-based) outcome-based agreements in Italy, particularly the administrative burden, the absence of feedback information and the lack of transparency on the use of companies' payback.
- The panel expressed the view that these criticisms should not be the reason of abandoning the experience of outcome-based MEAs in favour of discounts and financial-based agreements only.
- However, before a MEA is implemented, the uncertainty should be faced, by a more structured early dialogue process between regulatory authorities, HTA (health technology assessment) authorities/payers and the industry. This dialogue should aim to discuss all available data, to be proactively managed by the payers (i.e. early dialogue should be promoted also by payers and not only by the industry), to terminate with a clear understanding of the 'residual' uncertainty and to address a better design of a MEA, if needed.
- In this perspective, the panel agreed that a more structured approach (i.e. a MEA framework) would be a good way to make the decision process more consistent, reproducible, transparent and equitable, also enhancing accountability of all parties involved. Further research to address this should be conducted. A framework may help to appropriately select the cases where MEAs are needed. Moreover, the duration of these agreements should be pre-specified.
- In addition to a framework, the panel agreed on the importance of:
  - embedding MEAs into the P&R process (MEAs should result in a P&R revision, once the necessary evidence has been collected);



- providing for complete contracts, for example, enforcing decisions that should be taken based on the evidence collected. These decisions concern reimbursement, prices or other pre-defined actions (such as money-back transfer for non-respondents);
- designing MEAs in a way to maximize the usefulness of the information collected (through registries and/or observational studies) and minimizing the administrative burden;
- providing feedback to health care professionals and, more in general, to the population.
- Despite MEAs being national agreements, the panel acknowledged that they can benefit from a broader collaboration at a European level, for example, through data collected by European registries.
- Finally, the panel expressed the opportunity to increase the transparency of the process that leads to MEAs. Even if the MEAs' detailed content is not fully transparent to the public (in order to avoid cross-reference pricing), other opportunities (e.g. sharing information on outcome-based agreements among authorities) could be explored.

## Conclusions

This article reports a consensus document by an expert panel on whether a specific value-based framework for orphan medicines is needed for P&R negotiation and a more structured approach to outcome-based MEA may support their use in the future and how. The panellists agreed that a structured value-based framework is important for medicines in general and should be adapted to each specific drug category. There was a general consensus that a specific value framework for orphan medicines is not needed. The panel acknowledged problems generated by outcome-based MEA but agreed that these problems should not imply that these agreements are totally abandoned. The panel has advocated for strengthening the dialogue between the industry and HTA agencies/payers, before P&R is negotiated, to understand the real dimension of uncertainty and whether MEAs could address this uncertainty, to embed MEAs into the P&R process, to make the most of data collection and increase transparency, at least of the process leading to a MEA.

The main limitation of the study is the limited number of panellists. However, decision-makers (national medicines agency/regions/hospital pharmacies) were represented, together with other stakeholders (patient association) and experts on value framework, MEA, orphan drugs.

Despite this limitation, the consensus document provides valuable insights into the assessment, appraisal, P&R negotiation of orphan medicines and outcome-based MEAs, orphan medicine being a natural candidate for these agreements. This is particularly important for Italy, where the P&R system for medicines has been recently reformed (7) and outcome-based MEAs have a long tradition but are increasingly being challenged.

The document provides general recommendations on value and MEA frameworks. The next step could be the design of a framework for MEAs that are particularly important for

orphan medicines. This framework could address which products are candidates for a MEA, the risks to manage and the best way to address risks. The framework, being replicable, may have the advantage to speed up the decisions on P&R with a satisfactory agreement for both sides.

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: Cergas SDA Bocconi has received an unconditional grant from Alnylam Pharmaceuticals, Ultragenyx and Argenx to carry out this research. The expert panellists did not receive any financial contribution for their participation in the discussion and in the article.

## References

1. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):50. [CrossRef PubMed](#)
2. Nicod E, Annemans L, Bucsecs A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: process evaluation in selected European countries. *Health Policy.* 2019;123(2):140-151. [CrossRef PubMed](#)
3. Nicod E. Why do health technology assessment coverage recommendations for the same drugs differ across settings? Applying a mixed methods framework to systematically compare orphan drug decisions in four European countries. *Eur J Health Econ.* 2017;18(6):715-730. [CrossRef PubMed](#)
4. Drummond MF. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Eurohealth (Lond).* 2008;14(2):16-17.
5. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):74. [CrossRef PubMed](#)
6. Berdud M, Drummond M, Towse A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Eff Resour Alloc.* 2020;18(1):31. [CrossRef PubMed](#)
7. Aifa. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. [Online](#) Accessed April 2, 2021.
8. Galeone C, Bruzzi P, Jommi C. Key drivers of innovativeness appraisal for medicines: the Italian experience after the adoption of the new ranking system. *BMJ Open.* 2021;11(1):e041259. [CrossRef PubMed](#)
9. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2020. [Online](#) Accessed June 2021.
10. Dabbous M, Chachoua L, Caban A, Toumi M. Managed entry agreements: policy analysis from the European perspective. *Value Health.* 2020;23(4):425-433. [CrossRef PubMed](#)
11. Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers*, No. 115. 2019. Paris, OECD Publishing. [CrossRef](#) Accessed April 2, 2021.
12. Morel T, Arickx F, Befrits G, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):198. [CrossRef PubMed](#)





13. Toumi M, Zard J, Abdallah IB, et al. An overview of market access agreements. In: Ethgen O, Staginnus U, eds. *The future of health economics*. London: Routledge 2016;78-108.
14. Neyt M, Gerkens S, San Miguel L, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. An evaluation of managed entry agreements in Belgium: a system with threats and (high) potential if properly applied. *Health Policy*. 2020;124(9):959-964. [CrossRef PubMed](#)
15. Andersson E, Svensson J, Persson U, Lindgren P. Risk sharing in managed entry agreements – a review of the Swedish experience. *Health Policy*. 2020;124(4):404-410. [CrossRef PubMed](#)
16. Makady A, van Veelen A, de Boer A, Hillege H, Klungel OH, Goettsch W. Implementing managed entry agreements in practice: the Dutch reality check. *Health Policy*. 2019;123(3):267-274. [CrossRef PubMed](#)
17. Jommi C. Managed entry agreements and high cost medicines (European perspective). In: Babar Z-U-D, ed. *Equitable access to high-cost pharmaceuticals*. London: Springer 2018;35-49. [CrossRef](#)
18. Gamba S, Pertile P, Vogler S. The impact of managed entry agreements on pharmaceutical prices. *Health Econ*. 2020; 29(S1)(suppl 1):47-62. [CrossRef PubMed](#)
19. Lohr S. *Sampling: design and analysis*. 2nd ed. Boston, MA: Brooks/Cole 2010.
20. Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS, Groo-tendorst P. Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):12. [CrossRef PubMed](#)
21. Facey K, Xoxi E, Kent E, et al. WP10 guidance to support consistent HTA appraisal for orphan medicinal products. D10.3 Guidance on use and implementation of outcome-based managed entry agreements for orphan medicinal products (Rare Disease Treatments) 12 May 2021. [Online](#) Accessed July 5, 2021.

# Costo per responder di risankizumab e secukinumab nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in Italia

Paolo Gisondi<sup>1</sup>, Francesco Loconsole<sup>2</sup>, Paola Raimondo<sup>3</sup>, Roberto Ravasio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina, Sezione di Dermatologia e Venereologia, Università di Verona - Italy

<sup>2</sup>Centro di Diagnosi e Cura della Psoriasi Clinica Dermatologica Universitaria Policlinico di Bari, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Consorziale Bari - Italy

<sup>3</sup>MAA, Market Access Provider, Milano (MI) - Italy

<sup>4</sup>HEOR &RWE Lead, Market Access Provider, Milano (MI) - Italy

## Cost per responder for risankizumab vs secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy

**Purpose:** The objective of this analysis was to compare the cost per responder between risankizumab and secukinumab among patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy.

**Methods:** The clinical efficacy was assessed based on IMMerge study of published efficacy data as measured by Psoriasis Area and Severity Index response (PASI 90 and PASI 100) for risankizumab and secukinumab. The treatment cost was based on the number of administrations dispensed in the first (induction plus maintenance period) and the second (maintenance period only) year of treatment and the ex-factory price of each treatment. The cost per responder was adopted as a cost-effectiveness indicator.

**Results:** Independently of the PASI response (PASI 90 and PASI 100) used and the year of treatment considered, the cost per responder was consistently lower for risankizumab compared to secukinumab in all clinical measures. For example, considering the first-year costs and PASI 100, the cost per responder for risankizumab was € 24,506.83 compared to € 38,000.00 for secukinumab. The differences in the cost per responder between risankizumab and secukinumab increased when higher PASI response levels were considered.

**Conclusion:** This economic evaluation suggested that the cost per responder is consistently lower for risankizumab compared to secukinumab from the perspective of the Italian National Health Service in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis.

**Keywords:** Cost per responder, Plaque psoriasis, Risankizumab, Secukinumab, SSN

## Introduzione

La psoriasi è una malattia infiammatoria cutanea con decorso cronico-recidivante, caratterizzata da placche eritemato-squamose che coinvolgono aree di estensione variabile e dall'alternarsi di fasi di remissione e di esacerbazione di durata variabile (1-3). È una condizione complessa e multifattoriale in cui concorrono sia la predisposizione genetica che diversi trigger ambientali (4). Sono implicati nella patogenesi

della malattia numerosi segnali di crescita e infiammatori, tra cui una serie di citochine di tipo T-helper (Th)1 e Th17, responsabili della proliferazione dei cheratinociti, della produzione di citochine infiammatorie e della migrazione di cellule infiammatorie nelle lesioni psoriasiche (5).

Le tipiche manifestazioni cutanee di questa malattia e il suo andamento cronico interferiscono significativamente sulla qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti, con ripercussioni psicologiche e sociali talvolta invalidanti (2,3,6,7). Ansia, depressione e abuso di sostanze alcoliche hanno, infatti, una prevalenza elevata nei pazienti affetti da psoriasi (3). Queste comorbidità psichiatriche non sono le uniche riscontrate. Infatti, negli ultimi decenni, la psoriasi è stata sempre più delineata come una patologia sistemica, a causa dell'associazione con altre patologie, tra cui quelle cardio-metaboliche. Nei pazienti con psoriasi severa si riscontra un maggior rischio di mortalità rispetto alla popolazione generale (HR 1,52; IC95% 1,35-1,71) (8,9).

Interessando circa il 2-3% della popolazione italiana, l'incidenza e la prevalenza della psoriasi mostrano notevoli

Received: April 7, 2021

Accepted: June 18, 2021

Published online: September 6, 2021

### Corresponding author:

Roberto Ravasio  
Market Access Provider Srl  
Via Vincenzo Monti 3  
20123 Milano - Italy  
ravasio@maprovider.com



variazioni a seconda dei Paesi osservati. Queste variazioni possono essere spiegate da diversi fattori, tra cui la diversità geografica, ambientale ed etnica, oppure, ancora, la manifestazione variabile della malattia e il suo decorso clinico. Un recente studio ha analizzato l'incidenza e la prevalenza in un campione rappresentativo della popolazione italiana ( $n^{\circ} = 14.705$ ) (10). I dati raccolti hanno mostrato un andamento bimodale dell'incidenza, con picchi nelle classi di età a esordio precoce (35-44 anni) e a esordio tardivo (65-74 anni) (10). La prevalenza ha mostrato, invece, un tasso medio del 2,7% (IC95%: 2,5-3,0), in aumento nella classe di età 60-64 anni (3,5%) e in costante diminuzione nelle successive classi di età (1,7% nella popolazione  $\geq 74$  anni) (10). Riparametrando le stime di questa analisi alla popolazione italiana, la psoriasi conterebbe circa 1,6 milioni di casi, in linea con quanto riportato in precedenti studi (11).

La psoriasi a placche (PP), tra le diverse forme esistenti, è la più comune (80% dei pazienti con psoriasi) (2,3,12). La PP è caratterizzata dalla presenza di lesioni eritemato-desquamative a margini netti, localizzate prevalentemente alle sedi estensorie degli arti (ginocchia e gomiti), alla regione lombosacrale e al cuoio capelluto (7,12), spesso accompagnate da fastidiosi sintomi quali prurito e dolore (12,13). Circa il 20% dei soggetti con PP presenta una malattia da moderata a grave (14,15).

Differenti misure vengono utilizzate per valutare la gravità della PP e l'efficacia dei trattamenti somministrati; tra queste, il PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) è una di quelle più frequentemente utilizzate (15-17). Questo indice combina la valutazione della gravità delle lesioni (quali eritema, infiltrazione, desquamazione e ispessimento cutaneo) con quella dell'area del corpo interessata dalla malattia. Il punteggio PASI viene misurato per mezzo di una scala da 0 (assenza di malattia) a un massimo di 72 punti (massimo livello di gravità della malattia), mentre la risposta al trattamento è misurata in termini di riduzione percentuale del punteggio PASI, con valori del 75% (PASI 75), del 90% (PASI 90) e del 100% (PASI 100) (15-17). Un punteggio PASI  $>10$  generalmente indica una malattia moderata-severa (15-17).

Sebbene, attualmente, non sia disponibile una cura definitiva della PP, varie strategie di trattamento ne consentono un controllo prolungato delle manifestazioni e dei sintomi. È, quindi, fondamentale predisporre una strategia terapeutica di lungo periodo, definendo un trattamento iniziale (terapia di induzione), finalizzato al raggiungimento della remissione della malattia, e uno successivo di mantenimento, finalizzato ad aumentare la durata del periodo di remissione.

Sebbene i farmaci biologici anti TNF $\alpha$  approvati (adalimumab, infliximab, etanercept e certolizumab) siano risultati efficaci per il trattamento della PP, è emerso il bisogno di poter disporre di trattamenti più efficaci nel raggiungere e nel mantenere i tassi di risposta nel lungo periodo (18-20). All'interno di questo scenario, è importante sottolineare come la scoperta del pathway immunologico dell'interleuchina (IL)-23/IL-17 sia stata la chiave per ampliare le conoscenze sulla patogenesi della psoriasi finalizzata allo sviluppo di target terapeutici (18,21). Il mantenimento della remissione clinica nel tempo e la riduzione degli intervalli di somministrazione costituiscono aspetti importanti per controllare la psoriasi e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, costituito da un'immunoglobulina G1 (IgG1), che si lega selettivamente con elevata affinità alla subunità p19 della citochina umana IL-23, senza legarsi a IL-12, e inibisce la sua interazione con il complesso del recettore IL-23 (22). IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, risankizumab inibisce il segnale cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie. L'efficacia e la sicurezza di risankizumab nel trattamento della PP da moderata a grave sono state valutate all'interno di un ampio programma di ricerca clinica (studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco) (23-25), tra cui il recente studio IMMerge (1). In quest'ultimo studio, risankizumab ha dimostrato, rispetto a secukinumab, una maggiore efficacia (PASI 90) e un profilo di sicurezza simile, con un dosaggio meno frequente (1).

A fronte di questa comprovata maggiore efficacia, non sono, però, attualmente disponibili valutazioni economiche condotte in ambito nazionale che abbiamo confrontato questi due farmaci nel trattamento della PP da moderata a grave. Con l'obiettivo di colmare questa lacuna, è stata condotta un'analisi per stimare il costo per responder di risankizumab e di secukinumab nel trattamento della PP da moderata a grave, sulla base dei risultati clinici dello studio di confronto diretto IMMerge (1).

## Metodi

### Premessa

L'analisi di costo per responder di risankizumab e secukinumab è stata condotta considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) tramite lo sviluppo di un modello in ambiente Microsoft Excel<sup>®</sup>. Il costo totale per ciascun farmaco è stato calcolato considerando, nell'analisi principale, una durata di trattamento di 52 settimane e, nell'analisi secondaria, una durata di 16 settimane. Il costo per responder è stato calcolato dividendo il costo totale di trattamento a 52/16 settimane per il relativo dato di efficacia (PASI 90, PASI 100) raccolto nello studio IMMerge (1).

Sebbene risankizumab sia caratterizzato da un minor numero di somministrazioni, in via conservativa, dal momento che entrambi i farmaci vengono somministrati sottocute, non è stato considerato alcun costo incrementale per l'attività di somministrazione. Non sono stati, inoltre, considerati i costi per la gestione degli eventi avversi associati alla terapia farmacologica somministrata, in quanto lo studio IMMerge ha identificato un simile profilo di sicurezza per i due farmaci confrontati (1).

### Popolazione

La valutazione economica, in linea con le caratteristiche della popolazione arruolata nello studio IMMerge (1), ha considerato i pazienti adulti che, alla visita al basale, avevano diagnosi di psoriasi a placche cronica da moderata a grave con o senza artrite psoriasica da almeno 6 mesi e che erano candidati alla terapia sistemica. I pazienti arruolati presentavano almeno il 10% di superficie corporea coperta da placche

di psoriasi, un punteggio *static Physician's Global Assessment* (sPGA)  $\geq 3$  e un PASI  $\geq 12$  allo screening e al basale.

### Dati clinici

I dati di efficacia, su cui poggia la presente analisi, si riferiscono a quanto raccolto dallo studio multicentrico di fase III IMMerge, in cui 327 pazienti adulti con PP da moderata a grave sono stati randomizzati (rapporto 1:1) a ricevere risankizumab 150 mg (n = 164) o secukinumab 300 mg (n = 163) (1).

Lo studio ha valutato due endpoint primari di efficacia: i) la percentuale di pazienti che raggiungono un PASI 90 (miglioramento clinico  $\geq 90\%$ ) rispetto al basale a 16 settimane per valutare la non inferiorità di risankizumab vs secukinumab e ii) la percentuale di pazienti che raggiungono un PASI 90 rispetto al basale a 52 settimane per valutare la superiorità di risankizumab vs secukinumab (1). Altri endpoint secondari sono stati valutati a 52 settimane. In ordine di importanza sono la percentuale di pazienti che raggiungono un PASI 100 rispetto al basale, la percentuale di pazienti che raggiungono un punteggio sPGA di 0 o 1 (tale punteggio valuta lo spessore medio, l'eritema e il ridimensionamento di tutte le lesioni psoriasiche, con valori che vanno da 0, pelle libera da lesioni, a 4, psoriasi grave) (26) e la percentuale di pazienti che raggiungono un PASI 75 rispetto al basale; tutti questi endpoint secondari sono stati valutati per misurare la superiorità di risankizumab vs secukinumab (1). La Tabella I riporta il dettaglio dei risultati dello studio IMMerge considerati nella presente analisi (1). Nello specifico, l'analisi principale ha considerato quali indicatori di efficacia il PASI 90 e il PASI 100 a 52 settimane, perché entrambi sono stati valutati nello studio IMMerge per misurare la superiorità di risankizumab vs secukinumab e perché entrambi rappresentano gli endpoint a cui l'esito di un trattamento farmacologico dovrebbe tendere nella PP. Per completezza, è stata condotta anche un'analisi secondaria valutando il PASI 90 a 16 settimane, sebbene quest'ultimo sia stato indagato nello studio IMMerge per valutare la non inferiorità di risankizumab vs secukinumab.

**TABELLA I** - Dati clinici dello studio immerge valutati nella presente analisi economica

| Endpoint                  | Risankizumab<br>(n° = 164) | Secukinumab<br>(n° = 163) | p         |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------|
| <b>Endpoint primari</b>   |                            |                           |           |
| - PASI 90 a 52 settimane  | 86,60%                     | 57,10%                    | p < 0,001 |
| - PASI 90 a 16 settimane  | 73,80%                     | 65,60%                    | n.v.      |
| <b>Endpoint secondari</b> |                            |                           |           |
| - PASI 100 a 52 settimane | 65,90%                     | 39,90%                    | p < 0,001 |

n.v. = non valutato

### Orizzonte temporale

In linea con la durata di trattamento osservata nello studio IMMerge (1), l'analisi principale del costo per responder

è stata condotta lungo un orizzonte temporale di un anno (risultati a 52 settimane), ritenendolo più che sufficiente per rilevare le differenze più significative in termini sia di efficacia (PASI 90 e PASI 100) sia di costo di trattamento tra risankizumab e secukinumab. Dal momento che, sulla base di quanto indicato dai rispettivi riassunti delle caratteristiche di prodotto (RCP) (22,27), i due farmaci qui considerati presentano uno schema posologico che differisce tra periodo di induzione (inizio terapia) e mantenimento, è stato calcolato un duplice costo per responder: il primo riferito al primo anno di trattamento (induzione + mantenimento) e il secondo riferito, invece, al secondo anno di trattamento (mantenimento). Questo secondo scenario è sicuramente caratterizzato da un limite rispetto al primo, in quanto lo studio IMMerge non presenta dati oltre il primo anno di trattamento, per cui è stato necessario ipotizzare che i risultati di efficacia di risankizumab e secukinumab rimanessero costanti nel tempo e, quindi, uguali a quelli del primo anno di trattamento. Tale considerazione è stata fatta sulla base delle indicazioni di alcune analisi che hanno valutato il mantenimento della risposta clinica dei due farmaci (25,28,29). Ciò è stato fatto nell'ottica di fornire ai decisori un ulteriore elemento di supporto nei processi decisionali. Seguendo questa stessa logica, ovvero fornire più informazioni possibili ai decisori, l'analisi secondaria ha calcolato il costo per responder (PASI 90) a 16 settimane (fase di induzione).

### Schema di somministrazione

In riferimento all'analisi principale e in linea con quanto riportato dal disegno dello studio IMMerge (1), lo schema di somministrazione adottato per i due trattamenti nel primo anno di osservazione prevede la fase di induzione seguita da quella di mantenimento. Nel secondo anno di osservazione è stata, invece, considerata per entrambi i farmaci la sola fase di mantenimento, ipotizzando, sulla base di quanto indicato dal disegno dello studio IMMerge (1), una somministrazione (150 mg) ogni 12 settimane per risankizumab e una somministrazione (300 mg) ogni 4 settimane per secukinumab.

Nell'analisi secondaria, sempre sulla base del disegno dello studio IMMerge (1), sono stati considerati i dosaggi e il numero di somministrazioni per la sola fase di induzione (16 settimane). La Tabella II riporta nel dettaglio gli schemi posologici considerati. In via conservativa, per ciascun farmaco, è stata considerata un'aderenza al trattamento del 100%.

### Costo di acquisizione dei farmaci considerati

La valorizzazione dei consumi di secukinumab è stata fatta considerando il prezzo ex-factory al netto degli sconti temporanei di legge (Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, GU n° 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 9 febbraio 2007, GU n° 57 del 9 marzo 2007 e proroghe), ma al lordo di eventuali sconti confidenziali o di scontistiche applicate in sede di gara regionale. Nell'analisi, è stato, quindi, utilizzato un prezzo di € 947,63 per la confezione di 2 penne da 150 mg (Determinazione del 25 maggio 2016, GU n° 133 del 9 giugno 2016). La valorizzazione dei consumi di risankizumab è stata fatta considerando il prezzo ex-factory al netto di uno solo dei due sconti temporanei di legge (Determinazione

**TABELLA II** - Schema e numero di somministrazioni valutati nella presente analisi economica

| Farmaco  | Posologia   | N°<br>somministrazioni<br>anno/<br>16 settimane |
|--|---|---|
| <b>Primo anno (induzione + mantenimento) (1)</b> |   |   |
| Risankizumab                                     | Dose iniziale di 150 mg da somministrare alla settimana 0 e alla settimana 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 12 settimane. Ogni dose da 150 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 75 mg | 5   |
| Secukinumab                                      | Dose iniziale di 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita da un dosaggio di mantenimento di 300 mg ogni 4 settimane. Ogni dose da 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 150 mg           | 16  |
| <b>Secondo anno (mantenimento) (1)</b>           |   |   |
| Risankizumab                                     | Dose di 150 mg ogni 12 settimane. Ogni dose da 150 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 75 mg  | 4,3   |
| Secukinumab                                      | Dose di 300 mg ogni 4 settimane. Ogni dose da 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 150 mg  | 13  |
| <b>16 settimane (induzione) (1)</b>              |   |   |
| Risankizumab                                     | Dose iniziale di 150 mg da somministrare alla settimana 0 e alla settimana 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 12 settimane. Ogni dose da 150 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 75 mg | 2   |
| Secukinumab                                      | Dose iniziale di 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguita da un dosaggio di mantenimento di 300 mg ogni 4 settimane. Ogni dose da 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 150 mg           | 7   |

AIFA del 3 luglio 2006, GU n° 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 9 febbraio 2007, GU n° 57 del 9 marzo 2007 e proroghe), poiché l'azienda titolare dell'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) ha aderito all'istituto del pay-back 5% relativo alla spesa farmaceutica, che consente all'azienda farmaceutica di chiedere all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) la sospensione della riduzione del prezzo del 5% per le specialità medicinali di cui è titolare dietro versamento (pay-back) del relativo controvalore su appositi conti correnti indicati dalle Regioni (30). Tale prezzo ex-factory, come fatto per secukinumab, è, però, al lordo di eventuali sconti confidenziali o di scontistiche applicate in

sede di gara regionale. Nell'analisi, è stato, quindi, utilizzato un prezzo di € 3.230,00 per la confezione di 2 siringhe da 75 mg.

### Analisi di sensibilità

Al fine di esplorare il grado di incertezza dei risultati dell'analisi principale (analisi a 52 settimane), nonché di valutarne la robustezza, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica (31), focalizzata sulla variabile chiave dell'analisi, ovvero i dati di efficacia stimati dallo studio IMMerge (1). Sono stati, così, ricalcolati i risultati dell'analisi principale per risankizumab e secukinumab, sostituendo i valori di efficacia a 52 settimane (PASI 90 e 100) stimati dallo studio IMMerge (1) con quelli calcolati, sempre a 52 settimane, da due recenti *Network Meta-Analysis* (NMA) condotte con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei trattamenti nella PP da moderata a grave, di cui la Tabella III sintetizza i principali risultati (32,33).

**TABELLA III** - Endpoint a 52 settimane delle NMA valutate

| Endpoint a 52 settimane      | Risankizumab | Secukinumab |
|------------------------------|--------------|-------------|
| <b>Armstrong et al. (26)</b> |              |             |
| – PASI 90                    | 79,4%        | 71,3%       |
| – PASI 100                   | 56,2%        | 42,4%       |
| <b>Yasmeen et al. (27)</b>   |              |             |
| – PASI 90                    | 82,8%        | 66,8%       |
| – PASI 100                   | 61,1%        | 40,9%       |

Infine, dal momento che quello considerato nell'analisi potrebbe non riflettere l'attuale prezzo di cessione dei due farmaci alle strutture sanitarie, in quanto potrebbero essere praticati degli sconti confidenziali, è stata condotta un'analisi di scenario finalizzata a stimare l'impatto sul costo per responder di alcune ipotesi di sconto sul prezzo di risankizumab e secukinumab. Nello specifico, è stato ipotizzato che, per entrambi i farmaci, possano essere praticati degli ulteriori sconti compresi tra l'1% e il 35%. L'analisi di scenario, tramite tabelle a matrice, ha considerato tutte le possibili combinazioni di sconto per i due trattamenti in riferimento all'indice PASI 90 e 100, nel primo e nel secondo anno di trattamento, e all'indice PASI 90 a 16 settimane di trattamento.

## Risultati

### Analisi principale

La Figura 1 mostra i risultati dell'analisi di costo per responder per il primo anno di trattamento, ovvero in riferimento allo schema posologico che prevede la fase di induzione seguita da quella di mantenimento. Il costo per responder calcolato rispetto all'indice PASI 90 è risultato di € 18.648,96 per risankizumab e di € 26.553,56 per secukinumab, con una differenza di € 7.904,45, mentre quello calcolato rispetto all'indice PASI 100 è risultato di € 24.506,83 per risankizumab e di € 38.000,00 per secukinumab, con una differenza di € 13.493,17 (Fig. 1).





**Fig. 1** - Costo per responder nel primo anno di trattamento (PASI 90 e PASI 100).

La Figura 2 illustra, invece, i risultati dell'analisi per il secondo anno di trattamento, in questo caso riferita alla sola fase di mantenimento. Risankizumab determina in tutti i confronti il minor costo per responder. Rispetto all'indice PASI 90, il costo per responder di risankizumab è risultato di

€ 16.038,11 mentre quello di secukinumab di € 21.574,76, con una differenza di € 5.536,54. Il costo per responder calcolato rispetto all'indice PASI 100 è risultato di € 21.075,87 per risankizumab e di € 30.875,16 per secukinumab, con una differenza di € 9.799,13 (Fig. 2).



**Fig. 2** - Costo per responder nel secondo anno di trattamento (PASI 90 e PASI 100).

I risultati dell'analisi principale suggeriscono come, al raggiungimento di tassi di clearance cutanea maggiori, cresca anche la differenza del costo per responder a favore di risankizumab, in virtù di una maggiore efficacia evidenziata.

#### Analisi secondaria

La Figura 3 mostra i risultati dell'analisi di costo per responder a 16 settimane, ovvero per la sola fase di induzione. Il costo per responder dei due farmaci è stato calcolato rispetto al solo indice PASI 90. Anche in questo confronto, risankizumab evidenzia il minor costo per responder (risankizumab: € 8.753,39; secukinumab: € 10.111,85) con una differenza di € 1.358,46 (Fig. 3).

#### Analisi di sensibilità

La Tabella IV riporta i risultati dell'analisi di sensibilità condotta utilizzando i dati di efficacia delle due NMA considerate (31,32). Fatta eccezione per il costo per responder PASI 90 riferito al secondo anno (induzione + mantenimento) calcolato sulla base dei dati della NMA condotta da Armstrong et al. (32), nella totalità dei confronti risankizumab rimane sempre l'alternativa con il minor costo per responder. Anche questi risultati suggeriscono come, all'aumentare della clearance clinica, cresca la differenza del costo per responder a favore di risankizumab.

I risultati dell'analisi di scenario, finalizzata a stimare l'impatto di alcune ipotesi di sconto adottate per il calcolo del costo per responder di risankizumab e secukinumab, sono



**Fig. 3** - Costo per responder riferito al periodo di induzione (PASI 90).

**TABELLA IV** - Analisi di sensibilità: dati di efficacia NMA

|  | Risankizumab | Secukinumab | Δ Risankizumab vs Secukinumab |
|--|--------------|-------------|-------------------------------|
| <b>Armstrong et al. (26)</b>                 |              |             |                               |
| <i>Primo anno (induzione + mantenimento)</i> |              |             |                               |
| Costo per responder PASI 90                  | € 20.340,05  | € 21.265,19 | -€ 925,03                     |
| Costo per responder PASI 100                 | € 28.736,65  | € 35.759,62 | -€ 7.022,78                   |
| <i>Secondo anno (mantenimento)</i>           |              |             |                               |
| Costo per responder PASI 90                  | € 17.492,44  | € 17.277,97 | € 214,57                      |
| Costo per responder PASI 100                 | € 24.713,52  | € 29.054,69 | -€ 4.341,02                   |
| <b>Yasmeen et al. (27)</b>                   |              |             |                               |
| <i>Primo anno (induzione + mantenimento)</i> |              |             |                               |
| Costo per responder PASI 90                  | € 19.504,83  | € 22.697,72 | -€ 3.192,77                   |
| Costo per responder PASI 100                 | € 26.432,08  | € 37.070,90 | -€ 10.638,83                  |
| <i>Secondo anno (mantenimento)</i>           |              |             |                               |
| Costo per responder PASI 90                  | € 16.774,15  | € 18.441,80 | -€ 1.667,65                   |
| Costo per responder PASI 100                 | € 22.731,59  | € 30.120,11 | -€ 7.388,52                   |

riportati nelle Tabelle V-IX. Considerando l'indice PASI 90 e tutte le possibili combinazioni di sconto, nel primo e nel secondo anno di trattamento, la probabilità che il costo per responder di risankizumab sia inferiore a quello di secukinumab è del 97,9% (Tab. V) e del 94,6% (Tab. VI), rispettivamente. Considerando, invece, l'indice PASI 100 e tutte le possibili combinazioni di sconto, nel primo e nel secondo anno di trattamento, la probabilità che il costo per responder di risankizumab sia inferiore a quello di secukinumab è del 100% (Tab. VII) e del 99,1% (Tab. VIII), rispettivamente. Considerando, infine, l'indice PASI 90 e tutte le possibili combinazioni di sconto, a 16 settimane di trattamento la probabilità che il costo per responder di risankizumab sia inferiore a quello di secukinumab è del 77,5% (Tab. IX).

## Discussione

I progressi ottenuti nella gestione della PP, dovuti allo sviluppo e all'approvazione di nuovi farmaci biologici, tra cui

risankizumab (rimborsato dall'Agenzia Italiana del Farmaco a Marzo 2020, Determinazione AIFA del 21 Febbraio 2020, GU n° 54 del 03 marzo 2020), hanno determinato, per i decisori, la necessità di disporre di analisi economiche comparative quali il costo per responder in grado di combinare la dimensione sia clinica sia economica del confronto. I risultati dell'analisi principale e secondaria hanno mostrato che, in virtù di una maggiore efficacia (PASI 90 e 100), risankizumab determina in tutti i confronti il minor costo per responder rispetto a secukinumab e come, all'aumentare della clearance clinica, cresce anche la differenza del costo per responder a favore di risankizumab.

L'analisi del costo per responder si è basata sui risultati clinici dello studio IMMerge, che ha valutato l'efficacia dei due farmaci nel trattamento della PP da moderata a grave (1). L'aver potuto utilizzare uno studio di confronto diretto costituisce, senza ombra di dubbio, un punto di forza della presente analisi, peccato, però, che non sia stato possibile riscontrare i nostri risultati con quelli di altre esperienze nazionali.





TABELLA IX - Analisi di scenario pasi 90: sconti applicati nel periodo di induzione (16 settimane)

| Sconto %<br>Risankizumab | Sconto %<br>Secukinumab | Costo per<br>responder (€) | 0 | 1     | 2      | 3      | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13    | 14    | 15    | 16    | 17    | 18    | 19    | 20    | 21    | 22    | 23    | 24    | 25    | 26    | 27    | 28    | 29    | 30    | 31    | 32    | 33    | 34    | 35    |       |       |
|--------------------------|-------------------------|----------------------------|---|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                          |                         |                            | 0 | 8.753 | 10.111 | 10.011 | 9.910 | 9.809 | 9.707 | 9.606 | 9.505 | 9.404 | 9.303 | 9.202 | 9.101 | 9.000 | 8.898 | 8.797 | 8.696 | 8.595 | 8.494 | 8.393 | 8.292 | 8.191 | 8.090 | 7.988 | 7.887 | 7.786 | 7.685 | 7.584 | 7.483 | 7.382 | 7.281 | 7.179 | 7.078 | 6.977 | 6.876 | 6.775 | 6.674 | 6.573 |
| 1                        | 8.666                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 2                        | 8.578                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 3                        | 8.491                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 4                        | 8.403                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 5                        | 8.316                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 6                        | 8.228                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 7                        | 8.141                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 8                        | 8.053                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 9                        | 7.966                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 10                       | 7.878                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 11                       | 7.791                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 12                       | 7.703                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 13                       | 7.615                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 14                       | 7.528                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 15                       | 7.440                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 16                       | 7.353                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 17                       | 7.265                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 18                       | 7.178                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 19                       | 7.090                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 20                       | 7.003                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 21                       | 6.915                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 22                       | 6.828                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 23                       | 6.740                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 24                       | 6.653                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 25                       | 6.565                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 26                       | 6.478                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 27                       | 6.390                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 28                       | 6.302                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 29                       | 6.215                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 30                       | 6.127                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 31                       | 6.040                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 32                       | 5.952                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 33                       | 5.865                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 34                       | 5.777                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 35                       | 5.690                   |                            |   |       |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

verde = costo per responder di risankizumab < costo per responder di secukinumab; rosso = costo per responder di risankizumab > costo per responder di secukinumab.

In quest’ottica, ovvero di validazione dei risultati, sono state, perciò, condotte un’analisi di sensibilità e un’analisi di scenario; la prima finalizzata a riscontrare la dimensione clinica e la seconda quella economica.

La dimensione clinica è stata esaminata sostituendo i dati di efficacia dello studio IMMerge con quelli di due NMA che hanno valutato l’efficacia di secukinumab e risankizumab nel trattamento di pazienti con PP da moderata a grave, confermando la maggiore efficacia di risankizumab. Fatta eccezione per il costo per responder PASI 90 riferito al secondo anno di trattamento, calcolato sulla base dei dati della NMA condotta da Armstrong et al. (32), in tutti i confronti dell’analisi di sensibilità risankizumab determina sempre il minor costo per responder, confermando anche la correlazione tra aumento della clearance e aumento della differenza di costo per responder. L’analisi di scenario è stata, invece, condotta cercando di valutare l’impatto di eventuali scontistiche applicate ai prezzi dei due farmaci, in quanto il prezzo ex-factory al netto delle riduzioni temporanee di legge potrebbe non riflettere l’attuale prezzo di cessione praticato alle strutture sanitarie. Così facendo, è stata ipotizzata per entrambi gli IL-I (inibitori delle interleuchine) una scontistica compresa tra l’1% e il 35%, in funzione della quale l’analisi di scenario ha valutato tutte le possibili combinazioni in termini di costo per responder. Nel primo e nel secondo anno di trattamento, la probabilità che il costo per responder di risankizumab calcolato sul PASI 90 sia inferiore a quello di secukinumab è del 97,9% e del 94,6%, rispettivamente, mentre, con riferimento al PASI 100, la probabilità che il costo per responder di risankizumab sia inferiore a quello di secukinumab è del

100% nel primo anno e del 99,1% nel secondo anno. Quindi, anche a fronte di significative riduzioni del prezzo di secukinumab, risankizumab rimarrebbe l’alternativa costo-efficace.

Un punto di debolezza della presente analisi è imputabile alla considerazione adottata per condurre il confronto nel secondo anno di trattamento, vale a dire l’ipotesi che i tassi di risposta stimati dallo studio IMMerge a 52 settimane rimanessero costanti nel tempo e, quindi, estrapolabili anche al secondo anno di trattamento. Tale considerazione è stata fatta sulla base delle indicazioni di alcune analisi che hanno valutato il mantenimento della risposta clinica dei due farmaci. Tutte le analisi riguardanti risankizumab ne hanno confermato il mantenimento del profilo di efficacia e di sicurezza nel lungo periodo (anche oltre i 3 anni di osservazione) (25,28,29), mentre quelle riferite a secukinumab non sempre hanno riportato risultati concordi, evidenziando, in alcuni casi, una riduzione dell’efficacia già dopo la fase di induzione (1,34-36). Sembra, quindi, possibile ritenere che l’estrapolazione a due anni dei risultati a 52 settimane dello studio IMMerge non abbia, di fatto, privilegiato risankizumab nel confronto con secukinumab. Si ricorda, infine, che tale considerazione è stata fatta non con una specifica finalità clinica, ma con l’obiettivo di fornire un dato economico comparativo che non fosse limitato al solo primo anno (induzione più mantenimento), ma che coprisse anche il secondo anno di trattamento (mantenimento), così da supportare al meglio i decisori nella definizione dei budget di spesa con un orizzonte temporale più ampio. È, tuttavia, auspicabile poter confermare i risultati del secondo anno di trattamento grazie a future evidenze di confronto diretto provenienti da analisi



di real world condotte nel contesto sanitario italiano. Queste analisi potrebbero fornire anche indicazioni su aspetti che non sono stati presi in considerazione in questa sede, quali compliance, persistenza al trattamento e riduzione o aumento dei dosaggi.

Dalla presente analisi sono stati esclusi i costi correlati alla gestione di eventuali eventi avversi associati al trattamento somministrato, poiché lo studio di riferimento non ha evidenziato significative differenze tra i due farmaci (1). In via conservativa, sono stati esclusi anche i costi associati alla somministrazione; rimane, però, da sottolineare come, sia nel primo che nel secondo anno di trattamento, il numero di somministrazioni di risankizumab sia sensibilmente inferiore a quello di secukinumab, aspetto che, oltre a determinare un minor consumo di risorse sanitarie (anche se minimo), determina anche un minor impatto organizzativo a carico della struttura ospedaliera erogante la prestazione, impatto che si riflette anche sui pazienti. Infatti, secondo un recente studio condotto somministrando a 426 pazienti con PP da moderata a grave (di cui 163 soggetti naive al trattamento con biologico e 263 soggetti già trattati o in trattamento con biologico) un questionario sull'esperienza con i trattamenti farmacologici e sulla preferenza per le diverse frequenze di somministrazione, circa il 70% del campione ha espresso una preferenza verso uno schema posologico con un intervallo di somministrazione di 12 settimane tra una dose e la successiva, rispetto alle somministrazioni settimanali o bisettimanali (37).

## Conclusioni

I risultati della presente analisi suggeriscono come, nella prospettiva del SSN, risankizumab presenti un costo per responder inferiore rispetto a secukinumab nel trattamento di pazienti adulti con PP da moderata a grave. Analisi di questo tipo possono essere utili per i decisori al fine di comprendere come ottimizzare il trattamento di questi pazienti, riducendo al minimo eventuali sprechi di budget.

## Disclosures

Conflict of interest: Gisondi P, Loconsole F, Raimondo P and Ravasio R declare that they have no conflicts of interest in this research. Gisondi P is an advisory board member and speaker for and/or has received honoraria or grants from Abbvie, Almirall, Amgen, Janssen, Leo-pharma, Eli Lilly, Novartis, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, UCB. Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

- Warren RB, Blauvelt A, Poulis Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):50-59. [CrossRef PubMed](#)
- Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a015354. [CrossRef PubMed](#)
- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-994. [CrossRef PubMed](#)
- Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):827-851. [CrossRef PubMed](#)
- Mui UN, Patel RR, Vangipuram R, Tying SK. Tildrakizumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2019;24(6):1-4. [PubMed](#)
- 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;146(8):891-895. [PubMed](#)
- Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:119-132. [PubMed](#)
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-385. [CrossRef PubMed](#)
- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1493-1499. [CrossRef PubMed](#)
- Pezzolo E, Cazzaniga S, Colombo P, Chatenoud L, Naldi L. Psoriasis Incidence and Lifetime Prevalence: Suggestion for a Higher Mortality Rate in Older Age-classes among Psoriatic Patients Compared to the General Population in Italy. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(4):400-403. [CrossRef PubMed](#)
- Vena GA, Altomare G, Ayala F, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol*. 2010;20(5):593-598. [PubMed](#)
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826-850. [CrossRef PubMed](#)
- Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394-401. [CrossRef PubMed](#)
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(suppl 2):1-70. [CrossRef PubMed](#)
- Gisondi P, Altomare G, Ayala F, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):774-790. [CrossRef PubMed](#)
- Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):67-72. [CrossRef PubMed](#)
- Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):933-943. [CrossRef PubMed](#)
- de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of immunobiologic and small molecule inhibitor drugs for psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D*. 2017;17(1):29-51. [CrossRef PubMed](#)
- Boehncke W-H, Brembilla NC. Unmet needs in the field of psoriasis: pathogenesis and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):295-311. [CrossRef PubMed](#)
- Puig L, Thom H, Mollon P, Tian H, Ramakrishna GS. Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):213-220. [CrossRef PubMed](#)



21. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):645-653. [CrossRef PubMed](#)
22. Risankizumab RCP. Accesso Marzo 2020. Disponibile su: [Online](#)
23. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661. [CrossRef PubMed](#)
24. Reddy V, Yang EJ, Myers B, Liao W. Clinical evaluation of risankizumab-rzaa in the treatment of plaque psoriasis. *J Inflamm Res*. 2020;13:53-60. [CrossRef PubMed](#)
25. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of continuous risankizumab therapy versus treatment withdrawal in patients with moderate to severe plaque psoriasis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):649-658. [CrossRef PubMed](#)
26. CADTH Common Drug Review. Clinical Review Report: Risankizumab (Skyrizi) (AbbVie) Indication: For the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019.
27. Secukinumab RCP. Accesso Marzo 2020. Disponibile su: [Online](#)
28. Gooderham M, Pinter A, Zheng J, Zhao Y, Kaufmann C, Strober B. Long-Term, Durable, Absolute Psoriasis Area and Severity Index Improvement of Risankizumab Treatment: An Interim Integrated Analysis of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Abstract 29<sup>th</sup> European Academy of Dermatology and Venereology 29-31 Oct.
29. Elewski B, Rich P, Crowley J, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Risankizumab Treatment for Nail, Scalp, and Palmoplantar Psoriasis: An Interim Analysis from the Open-Label Extension LIMMitless Trial. Abstract 29<sup>th</sup> European Academy of Dermatology and Venereology 29-31 Oct.
30. G.U. serie generale n° 154 del 30 giugno 2021.
31. AIES. Associazione Italiana di Economia Sanitaria. Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2009;11(2):89-93.
32. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis. A meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258-269. [CrossRef PubMed](#)
33. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin L-A, Apol ED, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat*. 2020;1-15. [CrossRef PubMed](#)
34. Megna M, Di Costanzo L, Argenziano G, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in Italian patients with psoriasis: an 84 week, multicenter, retrospective real-world study. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(8):855-861. [CrossRef PubMed](#)
35. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1507-1514. [CrossRef PubMed](#)
36. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831-839. [CrossRef PubMed](#)
37. Zhang M, Carter C, Olson WH, et al. Patient Preference for Dosing Frequency Based on Prior Biologic Experience. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(3):220-226. [PubMed](#)

# Nuovi criteri di definizione del prezzo di un farmaco in Italia: riflessioni e proposte per supportare valore ed innovazione

Francesca Patarnello<sup>1</sup>, Federico Villa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vice-President Market Access & Government Affairs, AstraZeneca Italia, Milan - Italy

<sup>2</sup>Government Affairs Manager, AstraZeneca Italia, Milan - Italy

## New drug pricing criteria in Italy: considerations and proposals to support value and innovation

The definition of criteria and processes for the submission of price and reimbursement requests (P&R) of a drug in Italy cannot be separated from the definition of an overall “Pharmaceutical Policy” that includes, in an organic vision: (i) the governance related to the research, marketing and monitoring of drugs in the Italian market; (ii) the availability of drugs on the national territory as an element included in the essential levels of care (LEA) and the related conditions in terms of timing and equity of access between different regions, as well as towards other European countries; (iii) the assessment criteria used. The decree published in the Italian Official Journal in the summer of 2020, which defines the new criteria for the regulation of P&R of medicines in Italy, focuses on the final part of the process, i.e. the price negotiation. It would be necessary to frame this last step within a broader and more organic structure of drug policies aimed at: 1. optimising healthcare funding by encouraging competition between healthcare technologies; 2. reducing assessment time by simplifying processes; 3. improving early access to drugs for unmet need; 4. increasing the quality of P&R dossiers by improving interaction with the companies; 5. encouraging innovative agreements and complementary elements to the price; 6. encouraging the reproducibility of assessment methodologies in a value-based pricing system; 7. considering cost-benefit analyses as tools for the definition of price and conditions of reimbursability; 8. creating a place for discussion on drug policies.

**Keywords:** AIFA, AstraZeneca, HTA, Market Access, Pharmaceutical policy

A seguito della pubblicazione delle Linee Guida per la domanda di prezzo e rimborso (P&R) di un medicinale da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1), entrano in vigore (da marzo 2021) i nuovi “criteri e modalità con cui l’AIFA determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN”, definiti dal decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019 (2).

A differenza di quanto avvenuto per le Linee Guida sottoposte a consultazione pubblica (3), non è stato possibile, per tale decreto, esprimere commenti prima della sua pubblicazione.

L’importanza di affrontare il tema del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci con una visione strategica complessiva del sistema, che favorisca l’impegno dell’industria a trovare soluzioni terapeutiche nuove e a valore aggiunto, non è stata

evidenziata all’interno del Decreto, che ha focalizzato l’attenzione sulla parte conclusiva del processo, vale a dire la negoziazione.

Tale limitazione, che non valorizza l’importante e prezioso lavoro di valutazione tecnico-scientifica e di valutazione di impatto economico dell’AIFA, può, inoltre, portare le imprese che sviluppano le terapie più avanzate a non identificare nell’Italia un interlocutore primario, capace di attribuire un prezzo ai medicinali attraverso un reale approccio *value-based* che stimoli l’investimento in soluzioni terapeutiche a valore aggiunto.

La definizione dei criteri di P&R e le modalità di presentazione delle domande dovrebbero, invece, essere inserite in una visione coerente e organica, che affronti: (i) la governance relativa alla ricerca, all’introduzione, alla commercializzazione e al monitoraggio dei farmaci nel mercato italiano; (ii) la disponibilità dei farmaci sul territorio nazionale come elemento compreso nei LEA e le relative condizioni in termini di tempi ed equità d’accesso tra le diverse regioni e verso altri paesi europei; (iii) i criteri di *assessment* utilizzati per la definizione di P&R, ampliando la discussione a tutti gli elementi chiave della politica del farmaco, cioè la sperimentazione, l’accesso precoce, il dossier, l’*assessment*, il ciclo di vita del farmaco e tutte le interazioni tra l’azienda e l’Agenzia nelle sue componenti degli Uffici e delle Commissioni/Comitati.

**Received:** November 13, 2020

**Accepted:** July 20, 2021

**Published online:** September 6, 2021

### Corresponding author:

Francesca Patarnello

AstraZeneca S.p.A.

Via Ludovico il Moro 6/C

20100, Milan - Italy

francesca.patarnello@astrazeneca.com



Può risultare, quindi, rilevante per entrambe le parti, Industria e AIFA (ma, in ultima analisi, per la società nel suo complesso), che tematiche che hanno conseguenze così rilevanti per la disponibilità e la garanzia di equità di accesso alle cure, per la protezione dell'innovazione e dell'adeguata remunerazione degli investimenti in ricerca e sviluppo e, al tempo stesso, per le ricadute di natura economica siano frutto di un confronto costante e aperto alle diverse categorie di stakeholder coinvolti, affinché possano essere introdotte, modificate e migliorate costantemente sia le regole che la qualità stessa delle informazioni offerte ai regolatori per le proprie valutazioni.

L'importanza di tale confronto è supportata a livello internazionale dall'avvio, nel 2020, delle consultazioni pubbliche da parte della Commissione Europea per la definizione della nuova "Strategia Farmaceutica per l'Europa" (adottata a novembre 2020), che mira a innovare il quadro normativo per sostenere l'industria nella promozione della ricerca e delle migliori tecnologie (4) e giungere, entro la fine del 2022, a una revisione della legislazione farmaceutica generale (5).

La direzione intrapresa dall'Europa per rilanciare un contesto normativo che favorisca competizione, innovazione e sostenibilità in ambito farmaceutico non può prescindere da un sostanziale intervento di riforma da parte degli Stati membri nella metodologia di valutazione e definizione del prezzo dei farmaci a maggiore valore terapeutico aggiunto, che indirizzi il flusso delle risorse disponibili verso tecnologie ad alto impatto su costi diretti e indiretti evitati, nella logica del superamento dei silos in sanità.

L'evoluzione del sistema di finanziamento sanitario e l'integrazione dell'attuale normativa sul P&R dei farmaci in Italia, che porti al raggiungimento di 8 principali obiettivi, potrebbero contribuire a superare alcune criticità ancora presenti e a promuovere l'evoluzione del sistema verso l'implementazione di strategie di respiro internazionale, creando un ambiente normativo attraente per l'innovazione e gli investimenti.

### 1. Ottimizzare il finanziamento in sanità favorendo la competizione tra tecnologie sanitarie:

- avviare una comparazione *cross-silos* tra le diverse tecnologie sanitarie, utilizzando nuovi approcci di *Health Technology Assessment*, al fine di indirizzare le risorse verso le soluzioni che massimizzino gli esiti di salute, in relazione alle risorse disponibili;
- ridefinire gli stanziamenti e l'utilizzo delle risorse straordinarie per le emergenze e i piani di prevenzione, facilitando l'accesso a soluzioni innovative a valore aggiunto per il sistema e valutando in modo comparativo gli impatti in termini di salute pubblica delle diverse tecnologie farmaceutiche e sanitarie disponibili;
- identificare, attraverso parametri definiti e misurabili con metodologie di HTA, gli elementi che consentano l'adozione di tecnologie sanitarie che comportino un aggravio di spesa diretta per il sistema sanitario, ma possibili riduzioni di altri costi a carico del sistema sanitario e di costi sociali;
- promuovere la rimodulazione annuale del budget per la farmaceutica sulla base delle condizioni epidemiologiche e demografiche regionali, potenziando, inoltre,

l'attività di *horizon scanning* e prevedendo strategie di sostenibilità del sistema orientate verso il supporto all'innovazione (con conseguente superamento della logica dei silos), che consentano l'accessibilità universale alle nuove terapie;

- affrontare la valutazione tecnico-scientifica ed economico-finanziaria in modo separato (per evitare qualsiasi *bias* nella definizione del valore), anche se integrato (nel senso che il valore informa la successiva analisi economica).

### 2. Ridurre i tempi di *assessment* attraverso la semplificazione:

- integrare il nuovo portale AIFA con strumenti utili a mostrare lo stato di avanzamento della pratica e a garantire una rapida interlocuzione, tracciata, tra AIFA e azienda, identificando i *clock stop* (indicandone, ex-ante, il numero massimo consentito per accedere alla rimborsabilità), al fine di quantificare il tempo complessivo di valutazione della procedura per definire le priorità di calendarizzazione delle diverse pratiche (per rispettare i tempi di P&R previsti per legge);
- considerare l'eventuale sospensione del processo per ulteriore richiesta di dati entro e non oltre i 30 giorni dalla presentazione della domanda di P&R e, in caso di mancate osservazioni, la validazione delle informazioni e dei dati riportati nel dossier sarà effettuata secondo il meccanismo semplificato del silenzio assenso;
- allungare la validità del contratto a 3 anni per ridurre il carico di lavoro di Uffici e Commissioni, con conseguenti benefici in termini di durata dei processi (perché mantenere i contratti a 2 anni quando la legge rende possibile l'interruzione anticipata a fronte di comprovate ragioni?);
- prevedere fast-track per le nuove indicazioni e le nuove formulazioni di un prodotto, salvaguardando il prezzo delle indicazioni già approvate se il contratto è stato sottoscritto nei 12 mesi precedenti;
- delegare agli Uffici tecnici dell'Agenzia il pricing dei farmaci generici e biosimilari, al fine di ridurre il carico di lavoro delle Commissioni (oppure introducendo, in alternativa, una Commissione Unica Prezzi, CUP, diversa dal CPR).

### 3. Migliorare l'accesso precoce dei farmaci per *unmet need*:

- garantire l'accesso ai pazienti dei farmaci per *unmet need* (facendo riferimento al bisogno terapeutico "massimo" e "importante" delle valutazioni per l'innovatività) prima del termine del processo di P&R, attraverso procedure che ammettano temporaneamente i farmaci a rimborso prevedendo formule di *pay-back* automatico della differenza tra prezzo negoziato e prezzo temporaneo (applicato a seguito della valutazione CTS e fino all'uscita della determina di P&R), collegate a un volume massimo e a un tempo massimo (già studiate in diversi gruppi di lavoro, anche recenti);
- definire un limite di tempo (p. es., 12 mesi) e di fatturato (p. es., 50 milioni) come clausole di salvaguardia.



#### 4. Aumentare la qualità dei dossier di P&R e favorire la richiesta precoce di eventuali dati aggiuntivi, migliorando l'interazione con l'azienda:

- la validazione dei contenuti del dossier (non il cosiddetto "check amministrativo") è rilevante ai fini della qualità di tutto il processo di P&R: convalida delle assunzioni effettuate per le considerazioni epidemiologiche, delle valutazioni sul bisogno del paziente, delle alternative disponibili, della scelta del comparatore per il prezzo e delle considerazioni di natura economica (ivi inclusa la modellistica). Tale validazione dovrebbe essere fatta strutturalmente (prima della sottomissione del dossier o subito dopo) attraverso un colloquio tra l'azienda e gli Uffici dell'AIFA (e non solo in casi specifici), che certifichi che quelle informazioni sono considerate solide e faranno parte della valutazione conclusiva (come pilot si potrebbe, in alternativa, ipotizzare che siano le imprese a richiedere un'eventuale validazione di alcuni elementi oppure che venga effettuata una selezione delle pratiche attraverso livelli di *alert* definiti con procedure di *horizon scanning*).

#### 5. Favorire accordi innovativi ed elementi complementari al prezzo:

- costruire Linee Guida sugli schemi di rimborso condizionato, messe a punto in un workshop aperto a tutti gli stakeholder (compresa l'industria) e a esperti esterni, che definiscano modalità di presentazione in fase di sottomissione del dossier, *assessment* e determinazione di impatto sulla spesa e che individuino, allo stesso tempo, le modalità necessarie per verificare, con evidenze generate nella pratica clinica, gli effetti di tali schemi sia sugli esiti clinici che sui costi diretti e indiretti per il sistema (rendendo pubblici i risultati);
- chiarire come l'Agenzia intenda valutare questi schemi e, in particolare, se le responsabilità sulla valutazione siano del settore HTA, della CTS o del CPR (in particolare, nell'ottica della revisione del regolamento dell'Agenzia);
- considerare come parte integrante dell'accordo negoziale, oltre a eventuali valutazioni post rimborso (p. es., *Coverage With Evidence Development*), proposte dell'azienda complementari al prezzo (discusse in un meeting preliminare), come, per esempio, programmi per la formazione dei medici e dei pazienti nel caso di nuovi paradigmi di cura o progetti di riorganizzazione dei percorsi (per medicinali che modifichino il percorso del paziente o la componente diagnostica).

#### 6. Favorire la riproducibilità delle metodologie di valutazione in un sistema *value-based pricing*:

- potenziare il sistema di *value-based pricing*, legando prezzo e valore terapeutico aggiunto in modo più strutturato (prevedendo forme di *premium price* in caso di raggiungimento di un certo grado di valore o introducendo range di valori-soglia alla costo-efficacia) e superando la logica dei silos attraverso la valutazione di costi diretti/indiretti evitati (p. es., perdita di produttività a causa della malattia del paziente e/o del caregiver, costi previdenziali e sociali), con l'utilizzo di

piattaforme di RWE che incrocino dati clinici e amministrativi provenienti da varie fonti;

- rivalutare il ruolo della costo-efficacia in un contesto di "*evidence-based medicine*", evidenziando le aree in cui è considerata utile e definendo, in una fase di *scoping meeting*, quando è richiesta e tenuta in considerazione ai fini della valutazione finale;
- pubblicare report sugli esiti di tutti i processi di P&R, che identifichino chiaramente i criteri utilizzati per la definizione di P&R di un farmaco, al fine di garantire trasparenza e riproducibilità delle decisioni.

#### 7. Considerare analisi di costo-beneficio e *willingness to pay* come strumenti per la definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità:

- considerare, tra gli indicatori per la definizione del valore di un farmaco e, di conseguenza, nella determinazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità di un farmaco, la *willingness to pay* all'interno di analisi di costo-beneficio per prodotti per i quali non sia possibile effettuare una comparazione diretta di efficacia;
- definire le metodologie di rilevazione della valutazione contingente e delle preferenze per la *willingness to pay*, identificando ex-ante gli indicatori da valutare.

#### 8. Creazione di un luogo di confronto sulle politiche del farmaco:

- creazione di una "Conferenza Nazionale del Farmaco", nella quale l'Agenzia incontri i propri stakeholder con gruppi di lavoro interattivi divisi in *workstream* sulle principali aree, al fine di redigere ogni anno il programma di lavoro sulla base dei risultati dell'anno precedente (in modo simile alla Conferenza che il NICE organizza ogni anno in UK). Questa opportunità offrirebbe a tutto il settore un senso di maggiore inclusione e permetterebbe di migliorare il sistema di anno in anno attraverso obiettivi comuni, che potrebbero, poi, essere anche trasferiti nelle conversazioni internazionali.

#### Disclosures

Conflict of interest: FP and FV are employees of AstraZeneca Spa. The views expressed in this article are the authors' own and do not necessarily reflect the company's.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Bibliografia

1. Gazzetta Ufficiale. Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci (accessed January 9, 2021). [Online](#)
2. Gazzetta Ufficiale. Criteri e modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (accessed January 8, 2021). [Online](#)
3. AIFA avvia la consultazione pubblica sulle Linee Guida per la domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale (accessed January 8, 2021). [Online](#)
4. European Commission. A pharmaceutical strategy for Europe (accessed January 8, 2021). [Online](#)
5. Revision of the EU general pharmaceuticals legislation (accessed May 10, 2021). [Online](#)





# Real-world data: come possono aiutare a migliorare la qualità dell'assistenza

Giovanni Corrao<sup>1</sup>, Giovanni Alquati<sup>2</sup>, Giovanni Apolone<sup>3</sup>, Andrea Ardizzoni<sup>4</sup>, Giuliano Buzzetti<sup>5</sup>, Giorgio W. Canonica<sup>6</sup>, Pierfranco Conte<sup>7</sup>, Elisa Crovato<sup>8</sup>, Francesco Damele<sup>9</sup>, Carlo La Vecchia<sup>10</sup>, Aldo P. Maggioni<sup>11</sup>, Alberto Mantovani<sup>12</sup>, Michele Marangi<sup>13</sup>, Walter Marrocco<sup>14</sup>, Andrea Messori<sup>15</sup>, Alessandro Padovani<sup>16</sup>, Alessandro Rambaldi<sup>17</sup>, Walter Ricciardi<sup>18</sup>, Francesco Ripa di Meana<sup>19</sup>, Federico Spandonaro<sup>20</sup>, Valeria Tozzi<sup>21</sup>, Giuseppe Mancina<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale "Healthcare Research & Pharmacoepidemiology", Milano and Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università di Milano Bicocca - Italy

<sup>2</sup>Market Access Gilead Science SRL, Milano - Italy

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano - Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università degli studi di Bologna - Italy

<sup>5</sup>Dephaforum, Milano - Italy

<sup>6</sup>Centro di medicina personalizzata: Asma e Allergologia, Istituto Clinico Humanitas, Milano -Italy

<sup>7</sup>IRCCS Istituto Oncologico Veneto, Padova - Italy

<sup>8</sup>Health Economics and Market Access, Janssen-Cilag SPA, Milano - Italy

<sup>9</sup>Value and Access Head, Sanofi, Milano - Italy

<sup>10</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi "La Statale" di Milano - Italy

<sup>11</sup>Centro Studi ANMCO, Firenze - Italy

<sup>12</sup>IRCCS Istituto Clinico Humanitas e Humanitas Research University, Milano - Italy

<sup>13</sup>Ufficio attività di analisi e previsione, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma - Italy

<sup>14</sup>Federazione Italiana Medici di Famiglia (F.I.M.M.G), Roma - Italy

<sup>15</sup>Regione Toscana ed ESTAR Toscana, Firenze - Italy

<sup>16</sup>Clinica Neurologica, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia - Italy

<sup>17</sup>Unità Operativa di Ematologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo - Italy

<sup>18</sup>Dipartimento di Scienze della vita e sanità pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

<sup>19</sup>Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere (FIASO), Roma - Italy

<sup>20</sup>C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma - Italy

<sup>21</sup>Government, Health and Not for Profit division, Università Bocconi, Milano - Italy

<sup>22</sup>Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano - Italy

## Real-world data: how they can help to improve quality of care

The current COVID pandemic crisis made it even clearer that the solutions to several questions that public health must face require the access to good quality data. Several issues of the value and potential of health data and the current critical issues that hinder access are discussed in this paper. In particular, the paper (i) focuses on "real-world data" definition; (ii) proposes a review of the real-world data availability in our country; (iii) discusses its potential, with particular focus on the possibility of improving knowledge on the quality of care provided by the health system; (iv) emphasizes that the availability of data alone is not sufficient to increase our knowledge, underlining the need that innovative analysis methods (e.g., artificial intelligence techniques) must be framed in the paradigm of clinical research; and (v) addresses some ethical issues related to their use. The proposal is to realize an alliance between organizations interested in promoting research aimed at collecting scientifically solid evidence to support the clinical governance of public health.

**Keywords:** Data, Public Health, Real-world

**Received:** June 15, 2021

**Accepted:** July 30, 2021

**Published online:** September 20, 2021

### Corresponding author:

Giovanni Corrao

Università degli Studi di Milano Bicocca

Via Bicocca degli Arcimboldi 8

20126 Milano - Italy

giovanni.corrao@unimib.it.

## Introduzione

Questo articolo propone i contenuti più rilevanti emersi da due gruppi di lavoro, che hanno svolto la loro attività nell'ambito della terza edizione dei Seminari di Mogliano Veneto (5-6 novembre 2020), con un taglio focalizzato sul valore e sulla potenzialità (non ancora pienamente espressa) dei dati sanitari.

La crisi sanitaria innescata dall'emergenza COVID ha messo in evidenza che le soluzioni a molti dei difficili problemi



che la sanità pubblica deve affrontare richiedono l'accesso a dati di buona qualità.

La pandemia da SARS-CoV-2 si è innestata in territori e popolazioni con caratteristiche sanitarie, demografiche, sociali ed economiche assai eterogenee, con, al centro del sistema, la cronicità e la sua gestione.

**Cronicità e coronavirus** sono fortemente correlati per almeno tre motivi:

- 1) rispetto ad altri individui, i pazienti con malattie croniche quasi di ogni organo o sistema sono a maggior rischio di sviluppare forme gravi o letali di COVID-19 (1-6);
- 2) le limitazioni imposte durante l'emergenza riducono fortemente l'accesso ai cosiddetti Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e ciò coinvolge in particolare i pazienti affetti da malattie/condizioni croniche. Sono ormai disponibili dati che mostrano che il COVID-19 è associato a un frequente aggravamento di queste condizioni e a un cospicuo incremento della loro letalità (7-10);
- 3) il fenomeno descritto come "Long COVID Syndrome" può generare nuovi pazienti cronici, visto che molti pazienti dimessi con diagnosi di COVID-19, soprattutto se sottoposti a intubazione durante il ricovero indice, mantengono gravi deficit funzionali e sviluppano disturbi cognitivi e problemi psichiatrici di durata prolungata (11,12).

La diffusione epidemica è fortemente condizionata dagli aspetti organizzativi del sistema sanitario su cui si è abbattuta (13). Per esempio, l'eccessivo carico sulle terapie intensive, sui Pronto Soccorso e sui posti letto ospedalieri colpisce particolarmente le Regioni in cui l'integrazione tra medicina di base territoriale e specialistica ha trovato più difficoltà di realizzazione. In altri termini, l'organizzazione del sistema sanitario nel suo complesso, il funzionamento dei singoli servizi e la loro integrazione funzionale sono condizioni necessarie, ma non sufficienti, per mettere l'intero sistema nelle condizioni di affrontare adeguatamente sia la gestione del paziente cronico che lo shock emergenziale di fenomeni epidemici (14). Di interesse, a questo proposito, l'articolo di Richard Horton, apparso il 26 settembre scorso su *Lancet*, "*COVID-19 is not a pandemic*", in cui l'autore sostiene che l'approccio nella gestione della diffusione, ma, soprattutto, del trattamento della malattia, non abbia prodotto i risultati sperati perché la crisi è stata affrontata focalizzando unicamente l'attenzione sul SARS-CoV-2 e sulle sue implicazioni cliniche, piuttosto che con un "approccio sindemico" (ovvero le conseguenze sulla salute delle interazioni tra le patologie e i fattori sociali, ambientali o economici che promuovono tale interazione e peggiorano la malattia) (15).

Queste considerazioni hanno alcune implicazioni rispetto non solo alle priorità, ma anche alla natura degli interventi strutturali o di sistema che meglio potrebbero combattere la pandemia attuale e affrontare eventuali pandemie future. Per esempio, il processo di presa in carico del paziente, anche attraverso la predisposizione di piani terapeutici che rispondano a specifici bisogni assistenziali del paziente (*personalized healthcare*), rimane tuttora uno slogan che ognuno declina in base alle proprie competenze (1). Alcuni enfatizzano il bisogno di ricorrere ai percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA), con tutto ciò che questo comporta,

anche in termini di integrazione tra i servizi (2). Altri sottolineano che la pianificazione dei PDTA non ha alcuna possibilità concreta di modificare i percorsi di cura, fino a quando non si riconsideri il sistema nel suo complesso, compreso il superamento dei rimborsi delle singole prestazioni (3). Altri, infine, ritengono che il cambio del paradigma assistenziale da solo non basti. Dobbiamo chiederci se quanto pianificato (il decreto che istituisce a livello regionale quel PDTA) si stia realizzando secondo quanto previsto e, soprattutto, analizzare le implicazioni/l'impatto che il cambiamento genera sulla salute dei cittadini, sulla riduzione degli esiti clinici che l'aderenza al percorso dovrebbe evitare (per esempio, ospedalizzazioni) e sui costi che il sistema deve sostenere.

Ma, per muoversi con profitto in questa direzione, abbiamo bisogno di ripensare il sistema di produzione dei dati sanitari "correnti", organizzandolo in modo che sia funzionale a intervenire sia in situazioni di emergenza che nella gestione della sanità in condizioni non emergenziali. Ciò significa anche stabilire le norme che regolano l'accesso e l'analisi dei dati, adattandole alle buone pratiche della ricerca clinica e prevedendo un contesto nel quale possa cambiare il sistema di acquisizione dei dati, senza che ne risultino indeboliti i paradigmi alla base della buona ricerca.

Dobbiamo, cioè, poter contare su dati:

- i) **di qualità**, anche senza pretendere i livelli richiesti nell'ambito dei trial clinici;
- ii) **tempestivi** e con una dimensione temporale dipendente dall'emergenza degli interventi richiesti;
- iii) **accessibili**, pur tenendo presente che l'accessibilità al dato grezzo ha oggettive limitazioni normative e che i suoi effetti sono fortemente legati alla competenza dei fruitori;
- iv) **verificabili** da eventuali audit esterni.

Solo la disponibilità di dati di questo tipo può essere in grado di generare conoscenze che risultino funzionali alla scelta delle modifiche di sistema più appropriate, riducendo il rischio e l'incertezza insiti in ogni processo decisionale.

### Cosa intendiamo per dati dal mondo reale?

Le agenzie regolatorie offrono una definizione molto ampia di dati dal mondo reale (*real-world data*, RWD), escludendo da questi ultimi i dati generati dalle sperimentazioni cliniche convenzionali, ma includendo quelli prodotti da varie fonti quali le cartelle cliniche elettroniche (*electronic health records*, EHR), i database delle compagnie di assicurazione, i registri di patologia e dei trattamenti e i dati generati direttamente dai pazienti e da altre fonti (che possono informare sul loro stato di salute, come i dispositivi mobili) (16). In questo contesto, dovrebbero essere considerati dati dal mondo reale: sia quelli generati da studi non randomizzati, specificatamente disegnati per saggiare un'ipotesi di ricerca clinica (per esempio, uno studio di coorte che confronti l'efficacia relativa di due percorsi terapeutici), sia quelli generati da sistemi di raccolta dati disegnati per fini diversi rispetto a quelli della ricerca clinica (fonti secondarie). Pur riconoscendo il ruolo fondamentale dei primi (ovvero degli studi primari) nella generazione di evidenze, in questo articolo

enfatteremo il ruolo dell'integrazione delle cosiddette fonti secondarie, come strumento in grado di colmare molti bisogni conoscitivi in modo efficiente. Tra queste, i cosiddetti flussi correnti regionali, in particolare, necessitano di essere valorizzati.

Ogni volta che riceve una prestazione dal sistema sanitario, ognuno di noi lascia un'impronta che viene raccolta in appositi database. L'Italia dispone, per ogni Regione, di dati di questo tipo (definiti semplicisticamente come dati amministrativi, ma, in effetti, meglio descrivibili con la terminologia internazionale di Healthcare Utilization Database (17,18)) in modo più completo e da più lungo tempo che in molti altri Paesi. Ciò consente al nostro Servizio Sanitario di rimborsare gli enti che erogano le prestazioni sanitarie, attraverso un sistema automatizzato che registra tutte le prestazioni da rimborsare. Dal momento che, oltre al codice della prestazione erogata, viene registrato anche il codice identificativo di chi la riceve, questo sistema consente di ricostruire la sequenza dei contatti con le strutture del Servizio Sanitario di ogni beneficiario. Tutto questo garantisce il funzionamento del sistema, ma è del tutto intuitivo che rappresenta anche una fonte preziosa di dati, su cui impostare e condurre ricerche su vari importanti aspetti della realtà sanitaria del Paese.

I dati ora descritti, gestiti a livello regionale, ma trasmessi e disponibili anche a livello nazionale (Ministero della Salute e, in parte, Economia e Finanza), rappresentano un parziale, ma irrinunciabile, tassello del variegato mondo sanitario reale. La pratica clinica può essere ben descritta, monitorata e valutata, anche ricorrendo ad altre fonti strutturate (per esempio, reti di medici di medicina generale per il monitoraggio delle attività di medicina primaria, registri di patologia e dei farmaci) e non strutturate (per esempio, immagini radiologiche, analisi di laboratorio, cartelle cliniche in forma testuale, dispositivi indossabili). In sintesi, un mondo che si sta avviando a una sempre più intensa digitalizzazione ci mette a disposizione un'immensa quantità di dati in formato elettronico, che spesso, purtroppo, provengono da fonti scarsamente collegabili tra loro. Si considerino, per esempio, gli aspetti legati alla problematica del trattamento dei dati personali sanitari. È atteso che l'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali e gli uffici legali delle istituzioni che gestiscono i dati pongano una particolare attenzione alla minimizzazione del rischio che l'identità del singolo e le informazioni sanitarie che lo riguardano siano svelate, limitando la possibilità di integrare dati provenienti da diverse fonti.

### A cosa servono i dati dal mondo reale?

Un modo per intuire l'enorme valore conoscitivo dei dati dal mondo reale è legato al semplice paradigma che ne sta alla base: **indaghiamo sul passato per curare meglio nel futuro**. Se opportunamente trattati, questi dati ci informano su molteplici aspetti di diagnostica e terapia, non affrontabili da metodologie di ricerca più tradizionali e strutturate: le procedure impiegate per identificare le malattie, la natura e l'osservanza dei percorsi assistenziali raccomandati dalle Linee Guida, nonché i costi sostenuti dal SSN. A ciò si aggiunge la possibilità di valutare l'evoluzione delle varie situazioni nel tempo e le loro devianze geografiche, oltre che di identificare le disuguaglianze e i bisogni di salute insoddisfatti,

i cosiddetti *"unmet needs"*. È anche possibile, mediante un appropriato uso di questi database, valutare fenomeni di grande impatto clinico ed economico, quali l'aderenza alla terapia e l'inerzia terapeutica, mal quantificabili da ricerche non basate sulla vita reale. Abbiamo, in altri termini, la possibilità, tramite queste banche dati, di trasferire al processo decisionale (del singolo cittadino, del singolo medico, ma anche del cosiddetto *policy maker*) conoscenze in grado di innescare un processo virtuoso di miglioramento della qualità delle cure.

Nel contesto della pandemia da COVID-19, i RWD rappresentano un utile strumento per la gestione dell'emergenza sanitaria che ne è conseguita. Essi offrono l'opportunità di verificare il profilo clinico dei cittadini che hanno sviluppato forme severe di infezione da coronavirus e di collocare ognuno in una scala che ne definisce il rischio di evoluzione e, quindi, la priorità nell'offerta di protezione vaccinale. Stesso discorso per la terapia basata su anticorpi monoclonali, di impossibile applicazione universale per il costo elevato, ma sicuramente fruibile, nelle fasi precoci dell'infezione COVID-19, per soggetti ad alto rischio di evoluzione verso forme severe o morte, che potrebbero essere identificati grazie ai dati sopra ricordati (19).

Sempre con riferimento al Covid-19, tutti ricordano che, nei primi giorni dell'esplosione dello shock epidemico (febbraio 2020), la comunità medica si è interrogata sull'opportunità di mantenere il trattamento degli ipertesi con sartani e ACE inibitori, visto che ipotesi basate su modelli sperimentali avevano messo in guardia sulla possibilità che questi farmaci potessero aumentare il rischio delle sue manifestazioni severe. La ricerca osservazionale ha, in quel caso, consentito di dimostrare, soprattutto attraverso l'uso di dati dal mondo reale, l'estraneità di questi trattamenti al processo di aggravamento clinico (20,21).

In sintesi, la pandemia ha reso palese che i dati dal mondo reale hanno un enorme valore intrinseco, non solo per la qualità delle nostre conoscenze, ma anche per la ricerca traslazionale, i cui risultati hanno significative ricadute sulla qualità del sistema sanitario e delle cure che garantisce.

Le esperienze sopra riportate sottolineano l'importanza dei dati non solo nel contesto emergenziale, ma anche nella gestione routinaria dei sistemi sanitari, con rilevanti miglioramenti per esempio nella gestione della cronicità. Ciò che dobbiamo valutare non sono solo i singoli presidi terapeutici, ma l'intero percorso assistenziale sperimentato da ogni singolo paziente rispetto a quello atteso. Quest'ultimo (PDTA) è lo strumento di governo clinico che permette di delineare, rispetto a una patologia o a un problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione e della rete in cui essa è inserita (22,23). La stesura dei PDTA comporta due problemi. Primo: la messa a punto di un PDTA è, il più delle volte, basata su deboli livelli di evidenza scientifica, perché studi clinici randomizzati di alta qualità non sono sempre disponibili. A volte, non vi sono neppure studi osservazionali di qualità adeguata e i PDTA si basano soprattutto sull'esperienza/opinione di esperti autorevoli. Secondo: il paradigma della generalizzabilità delle evidenze, al quale comunemente facciamo riferimento nella ricerca clinica, è particolarmente debole nel contesto dei PDTA. Il riferimento al "miglior percorso praticabile all'interno della propria

organizzazione” sottintende che il processo valutativo al quale stiamo pensando necessita di essere applicato e adattato a contesti organizzativi diversi. Tenendo conto di questi punti di vista, appare irrealistico immaginare di valutare il funzionamento dei PDTA attraverso un approccio sperimentale. Piuttosto, il potenziamento dell’uso dei dati ricavabili da fonti alternative (in particolare i dati relativi al mondo reale) appare come una valida opzione da percorrere e valorizzare (24). Dobbiamo, in altri termini, mettere a punto un metodo che supporti il decisore nelle scelte e mettere a sistema un processo capace di **monitorare** e **valutare** i processi di erogazione delle cure e dei sistemi organizzativi che li sostengono. In altri termini, auspichiamo che il sistema venga messo nelle condizioni di misurare se sta procedendo nella direzione disegnata (**monitoraggio**). Inoltre, abbiamo bisogno di misurare gli esiti generati dai percorsi sperimentati dai pazienti, di identificare le caratteristiche dei singoli erogatori e l’integrazione tra gli stessi, per ottimizzare sicurezza, efficacia e costi, e di sperimentare sistemi di rimborso dei percorsi assistenziali che prescindano dalle singole prestazioni. In sintesi, abbiamo bisogno di mettere a sistema un processo di **valutazione** che, basandosi sull’esperienza passata dei pazienti in termini di cure ricevute e di esiti, sia in grado di produrre evidenze “credibili” sul modo migliore per trattare i pazienti nel futuro. Per andare in questa direzione non servono soluzioni sofisticate, ma è semplicemente necessario disporre di dati tratti dal mondo reale e di metodi robusti in grado di estrarne il contenuto informativo.

## Discussione e proposta

### **a) In che modo e a quali condizioni i dati dal mondo reale possono aiutarci a curare meglio?**

Come è noto, i trial clinici pre-registrativi non possono esaurire/concludere il percorso di studio sui nuovi trattamenti. La ricerca osservazionale è, in questo contesto, fondamentale, ma sempre più difficile da condurre.

Un mito da sfatare risiede nella diffusa convinzione che la disponibilità dei dati sia da sola sufficiente per accrescere le nostre conoscenze. Proviamo a richiamare alcuni principi etici ai quali una comunità come la nostra deve attenersi (25).

Il primo principio, che potremmo annoverare nell’ambito della cosiddetta **etica individuale**, si traduce in una serie di norme tese a garantire che il singolo cittadino sia tutelato dai rischi conseguenti alla ricerca scientifica. Nel caso di dati di popolazione come quelli ai quali ci stiamo riferendo, è del tutto impensabile che al cittadino venga richiesta l’autorizzazione a utilizzare i dati, per esempio, sui farmaci che ha ritirato in farmacia. La tutela dovuta al cittadino si realizza, quindi, con la garanzia che la sua identità non sia svelata a chi analizza i dati stessi. La normativa europea, puntualmente adottata dalla nostra legislazione, regola questi aspetti e il nostro garante per la privacy è assai attento a garantirne l’applicazione.

C’è, però, un secondo vincolo da salvaguardare, che non è altrettanto dibattuto e che, anzi, è spesso dimenticato. Questo vincolo è basato sulla cosiddetta **etica collettiva**, nel nostro caso sull’avanzamento della conoscenza finalizzata al continuo miglioramento delle cure.

Il diritto deve sempre basarsi sull’equilibrio tra questi due principi. La protezione del singolo individuo è da salvaguardare. Ma anche l’etica collettiva è un valore, vale a dire che al cittadino dovrebbe essere garantito che i dati che lo riguardano vengano utilizzati per migliorare le conoscenze direttamente rivolte a curare in modo sempre più adeguato chi si ammalerà in futuro della sua stessa malattia. L’esercizio di questo principio, tuttavia, dovrebbe misurarsi con altre garanzie. La più importante è che i risultati della ricerca consentano di migliorare le nostre conoscenze.

“Buttando l’amo nel pescosissimo mare dei dati dal mondo reale” qualcosa riusciremo quasi sempre a pescare (26). Ma noi non stiamo cercando correlazioni statistiche, bensì associazioni indipendenti, che ci aiutino a migliorare il sistema. Come possiamo identificare tra le innumerevoli correlazioni quelle causali? È intuitivo che questa risposta non può derivare “solo” dalla complessità dell’algoritmo, vale a dire dall’uso di modelli sempre più sofisticati di apprendimento automatico (26).

Sulla base di quanto detto sopra, andrebbe fatta qualche riflessione sulla tendenza attuale, che punta a superare il paradigma della ricerca clinica, sacrificandolo a un’illimitata fiducia nella sofisticatezza tecnologica (27-29). I problemi che stiamo affrontando necessitano di metodologie innovative, ma a condizione che siano inquadrare nel paradigma della ricerca clinica. Come sempre, solo dall’integrazione tra saperi e metodi abbiamo qualche speranza di produrre una conoscenza corretta, utile e innovativa (30).

### **b) Prospettive**

Sulla base delle considerazioni qui espresse, è evidente come le prospettive proposte in questo articolo debbano riguardare e avere come protagonista la comunità scientifica. Le Società o Associazioni che, richiamandosi al metodo scientifico, operano nei diversi ambiti disciplinari dovrebbero fare uno sforzo per porsi all’interlocutore istituzionale come un unico soggetto, limitando, magari, il loro campo operativo agli ambiti che considerano il dato come irrinunciabile elemento di partenza, per avviare il processo decisionale (31). Questa sinergia non dovrà essere limitata alle Società o alle Associazioni mediche. Da un anno a questa parte, statistici, biostatistici, epidemiologi, fisici, matematici, sistemisti, informatici e ingegneri di diversa natura ed estrazione (per non dimenticare i *data scientist*) sono intervenuti con contributi spesso importanti e specifici nella raccolta di evidenze sul Covid-19 necessarie alla costruzione di una visione integrata.

Ma, in un periodo come quello che stiamo vivendo, tutto questo non basta. Abbiamo bisogno di accelerare il processo e, in questo, il dato scientifico è, di per sé, un volano di enorme importanza, se di qualità e adeguatamente trattato. In un contesto nel quale l’esito di ogni decisione è particolarmente incerto, la valutazione (ovvero la risposta alla domanda “è sicuro, utile e sostenibile quello che sto per mettere in atto?”) è fondamentale. Dati da raccogliere, dati per conoscere, dati per valutare, dunque.

La nostra idea/proposta è di consolidare un’alleanza, nel caso specifico un’Alleanza per la RicerCA con dati sanitari in Italia (ARCA), immaginandola, per ora, come un tavolo che le Società Scientifiche decidono di istituire con l’intento di



supportare le Istituzioni nel loro difficile compito di decidere. Sarà, per questo, indispensabile unire le competenze e facilitare il partenariato tra organizzazioni interessate a favorire la ricerca finalizzata alla raccolta di evidenze scientificamente solide di supporto al governo clinico della sanità pubblica. Servirà un approccio etico, rispettoso delle norme per la tutela della privacy e attento alle buone pratiche della ricerca in questo campo. Il primo obiettivo delle società scientifiche riunite potrebbe essere una richiesta congiunta al Ministero della Salute e alla Conferenza delle Regioni (all'ISTAT?) di istituire un tavolo di confronto per stabilire mandato, struttura e composizione di ARCA.

### La proposta

- Documentazione della rilevanza e delle potenzialità inespresse dei dati sanitari (database regionali)
- Creazione di una collaborazione operativa fra società scientifiche ad ampio spettro disciplinare (medicina, statistica, matematica, bioinformatica ecc.), focalizzata sulle evidenze emergenti dai dati sanitari: "ARCA"
- Realizzazione di un seminario di studio a porte chiuse, per l'elaborazione di un'agenda di lavoro da proporre al Ministero della Salute
- Richiesta al Ministero della Salute di istituire un tavolo di confronto, con un accordo di programma concreto e fattibile, che valorizzi i dati sanitari
- Avviare attività di valutazione dei processi sanitari e di individuazione di unmet needs prioritari
- Rispetto della privacy e dei diritti che tutelano con un equilibrio appropriato l'etica individuale e sociale

### Disclosures

Conflict of interest: GA, GA, GB, PC, EC, FD, CLV, MM, WM, AM, AP, WR, FRdM, FS and VT have nothing to declare. **AA** received personal fees and/or grants from BMS, MSD, Roche, Astra Zeneca, Eli-Lilly, Takeda e Bayer. **GWC** received personal fees and/or grants from A. Menarini, Alk-Abelló, Allergy Therapeutics, AstraZeneca-Medimmune, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Genentech, Guidotti-Malesci, Glaxo Smith Kline, Hal Allergy, Merck Sharp & Dome, Mundipharma, Novartis, Orion, Sanofi-Aventis, Sanofi Genzyme/Regeneron, Stallergenes-Greer, Uriach Pharma, Teva, Valeas, ViforPharma. **GC** received personal fees and/or grants from the European Community, AIFA, Ministeri dell'Università e Ricerca (MIUR), Novartis, GSK, Roche, AMGEN, BMS, Roche. **APM** received personal fees and/or grants from Bayer, Fresenius, Novartis. **GM** received personal fees and/or grants from Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Medtronic, Menarini, Merck, Novartis, Recordati, Sandoz, Sanofi, Servier. **AM** received personal fees and/or grants from Ventana, Pierre Fabre, Verily, Abbvie, AstraZeneca, Verseau Therapeutics, Compungen, Myeloid Therapeutics, Third Rock Venture, Imcheck Therapeutics, Ellipses, Novartis, Roche, Macrophage Pharma, Biovelocita, Merck, Principia, BMS, Johnson & Johnson. Declares commercial interest in Cedarlane Laboratories Ltd, HyCult Biotechnology, eBioscience, Biolegend, ABCAM Plc, Novus Biologicals, Enzo Life, Affymetrix. **AR** received personal fees and/or grants from Amgen, Pfizer, Sanofi, Novartis, Kite-Gilead, Celgene-BMS, Jazz, Omeros.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Bibliografia

1. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020;80(6):e14-e18. [CrossRef PubMed](#)
2. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, et al; COPE Study Collaborators. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health.* 2020;5(8):e444-e451. [CrossRef PubMed](#)
3. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-762. [CrossRef PubMed](#)
4. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-727. [CrossRef PubMed](#)
5. Hubbard RE, Peel NM, Samanta M, Gray LC, Mitnitski A, Rockwood K. Frailty status at admission to hospital predicts multiple adverse outcomes. *Age Ageing.* 2017;46(5):801-806. [CrossRef PubMed](#)
6. Rockwood K, Theou O. Using the clinical frailty scale in allocating scarce health care resource. *Can Geriatr J.* 2020;23(3):210-215. [CrossRef PubMed](#)
7. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, et al; INCAPS COVID Investigators Group. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(2):173-185. [CrossRef PubMed](#)
8. Wadhwa RK, Shen C, Gondi S, Chen S, Kazi DS, Yeh RW. Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(2):159-169. [CrossRef PubMed](#)
9. Rosenbaum L. The Untold Toll - The Pandemic's Effects on Patients without Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2368-2371. [CrossRef PubMed](#)
10. MaCroSCOPIO, Osservatorio sulla cronicità. COVID-19 e cronicità: gli impatti indiretti della pandemia. Available at: [Online](#). Last access: 22/07/2021
11. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58:297-310. [CrossRef PubMed](#)
12. Phillips S, Williams MA. Confronting Our Next National Health Disaster - Long-Haul Covid. *N Engl J Med.* 2021. Epub ahead of print. [CrossRef PubMed](#)
13. Lal A, Erondy NA, Heymann DL, Gitahi G, Yates R. Fragmented health systems in COVID-19: rectifying the misalignment between global health security and universal health coverage. *Lancet.* 2021;397(10268):61-67. [CrossRef PubMed](#)
14. Ippolito G, Lauria FN, Locatelli F, et al. Lessons from the COVID-19 Pandemic-Unique Opportunities for Unifying, Revamping and Reshaping Epidemic Preparedness of Europe's Public Health Systems. *Int J Infect Dis.* 2020;101:361-366. [CrossRef PubMed](#)
15. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet.* 2020;396(10255):874. [CrossRef PubMed](#)
16. Bolislis WR, Fay M, Kühler TC. Use of Real-world Data for New Drug Applications and Line Extensions. *Clin Ther.* 2020;42(5):926-938. [CrossRef PubMed](#)
17. Corrao G, Mancina G. Generating evidence from computerized healthcare utilization databases. *Hypertension.* 2015;65(3):490-498. [CrossRef PubMed](#)
18. Trifiro G, Gini R, Barone-Adesi F, et al. The Role of European Healthcare Databases for Post-Marketing Drug Effectiveness, Safety and Value Evaluation: Where Does Italy Stand? *Drug Saf.* 2019;42(3):347-363. [CrossRef PubMed](#)





19. Schmidt H. Vaccine Rationing and the Urgency of Social Justice in the Covid-19 Response. *Hastings Cent Rep.* 2020;50(3):46-49. [CrossRef PubMed](#)
20. Mancia G, Rea F, Corrao G. RAAS Inhibitors and Risk of Covid-19. Reply. [Reply]. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1993. [PubMed](#)
21. Bavishi C, Whelton PK, Mancia G, Corrao G, Messerli FH. Renin-angiotensin-system inhibitors and all-cause mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2021;39(4):784-794; Epub ahead of print. [CrossRef PubMed](#)
22. Istituto Oncologico Veneto IRCCS. PDTA e linee guida. [Online](#)
23. MaCroSCOPIO, Osservatorio sulla cronicità. Guide ai PDTA. Costruisci PDTA. [Online](#). Last access: 22/07/2021
24. MaCroSCOPIO, Osservatorio sulla cronicità. Guide ai PDTA. Valuta PDTA. [Online](#). Last access: 22/07/2021
25. Wade D. Ethics of collecting and using healthcare data. *BMJ.* 2007;334(7608):1330-1331. [CrossRef PubMed](#)
26. Payne JL. Fishing expedition probability: The wtatistics of post hoc hypothesizing. *Polity.* 1974;7(1):130-138. [Online](#). Accessed February 12, 2021. [CrossRef](#)
27. McLennan S, Lee MM, Fiske A, Celi LA. AI Ethics Is Not a Panacea. *Am J Bioeth.* 2020;20(11):20-22. [CrossRef PubMed](#)
28. Bærøe K, Jansen M, Kerasidou A. Machine Learning in Healthcare: Exceptional Technologies Require Exceptional Ethics. *Am J Bioeth.* 2020;20(11):48-51. [CrossRef PubMed](#)
29. Machine learning and artificial intelligence research for patient benefit: 20 critical questions on transparency, replicability, ethics, and effectiveness. *BMJ.* 2020;369:m1312. [PubMed](#)
30. Mills JL. Data torturing. *N Engl J Med.* 1993;329(16):1196-1199. [CrossRef PubMed](#)
31. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health.* 2007;10(5):326-335. [CrossRef PubMed](#)



# The budgetary impact of alemtuzumab in multiple sclerosis in Quito, Ecuador. Payer's perspective

Luis J. Pastor-Quirós<sup>1</sup>, Edgar P. Correa-Díaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Independent Scholar, Heredia - Costa Rica

<sup>2</sup>Neurology Department, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis is a neurological condition that causes disabilities and is most common in young adults. It imposes high financial costs affecting the quality of life of patients, families, and society. It is critical to measure the budgetary impact of new technologies to treat this disease.

**Objective:** The aim of the article is to estimate the budgetary impact of introducing alemtuzumab as an escalation therapy in patients diagnosed with Recurrent Remitting Multiple Sclerosis and treated in Quito, Ecuador.

**Materials and methods:** A cohort of 85 patients receiving treatment with disease-modifying therapies was used, within a 5-year timeframe, between 2021 and 2025. The baseline scenario, including the percentages of administration of the different drugs, is compared with the alternative scenario, including alemtuzumab. The cost assessment included only direct medical resources. To obtain local resources for management of the disease, a neurologist and clinical expert who treats most of the patients in Quito was consulted.

**Results:** Considering a cohort of 85 patients with active Recurrent Remitting Multiple Sclerosis, the average global budget impact in 5 years would be USD 10,603,230.00 in the base case and USD 9,995,817.00 in the alemtuzumab scenario.

**Conclusion:** The inclusion of alemtuzumab as escalation therapy represents budgetary savings over the next 5 years (2021-2025).

**Keywords:** Multiple sclerosis, Interferons, Budgetary impact analysis, Fingolimod, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Teriflunomide

## Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic neurological disease in young adults (1) and imposes high financial costs, affecting patients' quality of life, families, and society (2). It is a chronic disorder that can place a significant burden on patients over the years (3). MS affects mostly adult women (4). It most frequently presents as Recurrent Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). Approximately 85% of patients are affected by this form of MS, which is characterized by the occurrence of one or two episodes of neurological

deficit per year, which resolve, at least partially, with or without treatment, in days or months (5).

According to information from the Association of Patients with Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases of Ecuador (APEMEDE), as of June 2020, 124 patients with Active RRMS in Ecuador receive care from the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital (HECAM) and the Eugenio Espejo Hospital, which are third-level health centers in the city of Quito, capital of Ecuador.

## Definitions used in the model

**Relapse or flare:** The appearance of new neurological symptoms or the worsening of existing ones for a period of time longer than 24 hours (6).

**Costs:** Direct medical costs, which are expressed in US dollars. The costs were obtained from the Consolidated Ceiling Prices Updated 2020-10-02 (7) and the Benefit Tariff for the National Health System Version Year 2014 (8). The costs associated with the monitoring of each therapy and costs related to the management of the adverse events are included in this analysis, as well as those related to outbreaks, according to their severity.

**Escalation:** Switch to a high-efficacy drug (9).

Received: April 27, 2021

Accepted: September 17, 2021

Published online: October 21, 2021

This article include supplementary materials

### Corresponding author:

Dr. Luis J. Pastor-Quirós  
Investigador independiente  
Residencial Rincón Verde II  
Casa 28H, 40902 Heredia - Costa Rica  
ljpastor@icloud.com



## Sensitivity analysis

A series of deterministic univariate sensitivity analyses were performed to verify the robustness of the model results, which evaluated the parameter's impact with the most uncertainty in the analysis, namely, the price of the drug. For this, the economic impact was estimated if 100% of the patients included in the model were administered only one drug. This analysis was carried out for each of the therapeutic alternatives included in the model.

There is no definitive cure for MS to date; hence, treatment aims at modifying the natural course of the disease. In the last decade, there has been a rapid development in the investigation of new disease-modifying therapies (DMTs) for patients with MS (10).

In recent years, new treatments have emerged to slow the progression of RRMS, both immunomodulatory and immunosuppressive. However, the drugs approved to date only allow the modification of the disease's course, delaying its progression and avoiding relapses. Alemtuzumab emerges as a promising and cost-effective therapy, the reason why it has been considered essential to evaluate its budgetary impact at a local level.

## Materials and methods

A Budget Impact Analysis predicts how a change in the combination of drugs and other therapies used to treat a particular health condition will impact the trajectory of spending on that condition. It can be used for budget planning, forecasting, and calculating the impact of changes in health technology on health insurance premiums. In the present work, the budget impact model was carried out using the Microsoft Excel 2011 program for Mac, following international recommendations (11).

From a population of 124 patients with RRMS, according to the APEMEDE registry, treated in Quito, a target sample of 85 patients was estimated, undergoing treatment with interferon beta 1a (IFN $\beta$ -1a) intramuscular (IM), IFN $\beta$ -1a subcutaneous (SC), ocrelizumab, teriflunomide 14 mg, and fingolimod. The inclusion criteria were RRMS diagnosis in treatment with DMTs, without distinguishing gender, disease status, or age. The exclusion criteria were: patients diagnosed with RRMS under treatment with rituximab (because it was off-label use), natalizumab (there were no patients with this therapy), and those who did not have any DMT. Data was taken from an online query made to APEMEDE.

The study is an adaptation of a budget impact model made for Social Security in Costa Rica (12). The model assumes that there are no transitions between EDSS states throughout the time horizon. The only effect for DMTs included in the model is the number of outbreaks requiring hospitalization or not. In the case of alemtuzumab, the CARE MS II clinical study is used as a reference, a randomized controlled phase III study of alemtuzumab in patients with RRMS previously exposed to another DMT (13). The information is summarized in Table I.

In the base case, a cohort with 85 patients using the following therapies was considered: (18; 85) patients with IFN $\beta$ -1a IM, (41; 85) patients with IFN $\beta$ -1a SC, (3; 85) patients

**TABLE I** - Budget impact model characteristics

| Summary                   | Description  |
|---------------------------|--|
| Type of economic analysis | Budget impact model  |
| Intervention              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab</li> </ul>  |
| Comparators               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta-1a intramuscular</li> <li>• Interferon beta-1a subcutaneous</li> <li>• Teriflunomide 14 mg</li> <li>• Fingolimod</li> <li>• Ocrelizumab</li> </ul>  |
| Population                | Adults on Recurrent Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) using a disease-modifying therapy  |
| Perspective               | Payer  |
| Time horizon              | 5 years  |
| Health states             | Transitions between states were not considered.  |
| Primary outcome           | Both annual and 5-year cost for the population with RRMS   |
| Assumptions               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients do not switch treatment throughout the time horizon.</li> <li>• The effect of the considered treatment is the reduction of the relapse rate only.</li> <li>• Transfers to Progressive Secondary Multiple Sclerosis (SPMS) are not possible throughout the time horizon.</li> </ul> |

Source: Authors' research database.

with teriflunomide 14 mg orally, (21; 85) patients with fingolimod tablets, and (2; 85) patients with ocrelizumab, in correspondence with the real data as of July 2020.

In the alternative scenario with alemtuzumab, the same cohort of 85 patients was considered, but with (10; 85) patients using alemtuzumab; (5; 85) patients move from the pool of patients using IFN $\beta$ -1a SC and (5; 85) patients from those using fingolimod (Tab. II).

## Therapeutic alternatives

The therapeutic alternatives evaluated in the analysis included the following drugs, which are used in Quito for the treatment of active RRMS:

### First line

IFN $\beta$ -1a IM  
IFN $\beta$ -1a SC  
Teriflunomide 14 mg coated tablets

### Second line

Fingolimod 0.5 mg hard capsule  
Ocrelizumab concentrate for solution for infusion

For modeling purposes, a reference or base case scenario was used, in which the percentages of use of each of the



**TABLE II** - Distribution of the cohort of patients with relapsing remitting multiple sclerosis, diagnosed and treated in Quito, Ecuador

| PRODUCT                                   | 2020                        |           | 2021          |           | 2022          |           | 2023          |           | 2024          |           | 2025          |           |               |
|---|-----------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
|   | No.                         | %         | No.           | %         | No.           | %         | No.           | %         | No.           | %         | No.           | %         |               |
| BASE CASE<br>(without<br>alemtuzumab)     | IFNB-1a IM                  | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         |
|   | IFNB-1a SC                  | 41        | 48.24         | 41        | 48.24         | 41        | 48.24         | 41        | 48.24         | 41        | 48.24         | 41        | 48.24         |
|   | Teriflunomide<br>14 mg tab. | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          |
|   | Fingolimod                  | 21        | 24.71         | 21        | 24.71         | 21        | 24.71         | 21        | 24.71         | 21        | 24.71         | 21        | 24.71         |
|   | Natalizumab                 | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          |
|   | Ocrelizumab                 | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          |
|   | <b>Total</b>                | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> |
| ALTERNATIVE<br>CASE (with<br>alemtuzumab) | IFNB-1a IM                  | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         | 18        | 21.18         |
|   | IFNB-1a SC                  | 41        | 48.24         | 36        | 42.35         | 36        | 42.35         | 36        | 42.35         | 36        | 42.35         | 36        | 42.35         |
|   | Teriflunomide<br>14 mg tab. | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          | 3         | 3.53          |
|   | Fingolimod                  | 21        | 24.71         | 16        | 18.82         | 16        | 18.82         | 16        | 18.82         | 16        | 18.82         | 16        | 18.82         |
|   | Natalizumab                 | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          |
|   | Ocrelizumab                 | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          | 2         | 2.35          |
|   | Alemtuzumab course 1        | 0         | 0.00          | 10        | 11.76         | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          |
|   | Alemtuzumab course 2        |           |               |           |               | 10        | 11.76         | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          |
|   | Alemtuzumab course 3        |           |               |           |               |           |               | 2         | 2.35          | 0         | 0.00          | 0         | 0.00          |
|   | Alemtuzumab course 4        |           |               |           |               |           |               |           |               | 2         | 2.35          | 0         | 0.00          |
|   | Alemtuzumab course 5        |           |               |           |               |           |               |           |               |           |               | 1         | 1.18          |
|   | Free of therapy             |           |               |           |               |           |               | 8         | 9.41          | 8         | 9.41          | 9         | 10.59         |
|   | <b>Total</b>                | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> | <b>85</b> | <b>100.00</b> |

IFNB-1a IM = interferon beta 1a intramuscular; IFNB-1a SC = interferon beta 1a subcutaneous.

Source: Association of Patients with Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases of Ecuador (APEMEDE) (with permission).

drugs indicated in the first line and second line for the treatment of patients with active RRMS were included. This base case was compared with a scenario that recreates alemtuzumab's use in 11.76% of the cohort (10; 85) patients, varying the participation percentages of the different treatments currently used. In this way, the incremental cost of the inclusion of alemtuzumab can be calculated.

### Time horizon, perspective, and discount rate

The analysis was carried out with a time horizon of 5 years, according to the payer's perspective. A discount rate was not applied due to the limitation, for this work, of obtaining the most appropriate indicator in the health area.

### Resources

The analysis has been carried out following the payer's perspective. Only resources related to direct healthcare costs were considered, which are those financed by the health authorities.

### Drugs and acquisition costs, for each DMT

#### Treatment administration

The model assumed that the administration of intravenous therapies is performed by qualified personnel; therefore, intravenous administration is associated with an outpatient visit or hospitalization, depending on the type of therapy. Subcutaneous therapy (Interferons) and oral therapies can be self-administered by the patient.

#### Management of the disease

The information about the disease's management was obtained from a local expert and the available clinical evidence.

#### Adverse events

The most frequent and severe adverse events of each of the products were selected according to the pivotal studies





published for each therapy (14-18). Regarding its clinical management, only the clinician's medications for its management and the consultation with the respective service (either the emergency department or the neurology specialist) were considered.

### Outbreaks and annualized relapse rate

Annualized relapse rates are based on clinical evidence for each of the products (pivotal studies). For management of outbreaks, the information was collected through a local expert.

### Quantification of resources

The estimation and quantification of the resources used are summarized in the tables included in the supplementary materials (Tabs. IV-VII).

### Results

Table III shows the total economic impact, broken down into pharmacological, administration, and monitoring costs. The budgetary impact for the cohort of patients with active RRMS in treatment at the Carlos Andrade Marín Hospital,

TABLE III - Model results

| Total cost per year for each scenario  | 2021        | 2022        | 2023        | 2024        | 2025        |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Without alemtuzumab  | \$2,120,646 | \$2,120,646 | \$2,120,646 | \$2,120,646 | \$2,120,646 |
| With alemtuzumab   | \$2,418,917 | \$2,159,217 | \$1,812,638 | \$1,807,819 | \$1,797,226 |
| Difference   | \$298,271   | \$38,571    | -\$308,007  | -\$312,827  | -\$323,420  |
| <b>Annual costs breakdown: drugs, administration, monitoring, adverse events, relapse cost</b> |             |             |             |             |             |
| <b>Drug cost</b>   | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> | <b>2024</b> | <b>2025</b> |
| Without alemtuzumab  | \$2,040,156 | \$2,040,156 | \$2,040,156 | \$2,040,156 | \$2,040,156 |
| With alemtuzumab   | \$2,321,632 | \$2,070,874 | \$1,738,514 | \$1,734,104 | \$1,724,821 |
| Difference   | \$281,477   | \$30,719    | -\$301,642  | -\$306,052  | -\$315,335  |
| <b>Drug administration</b>   | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> | <b>2024</b> | <b>2025</b> |
| Without alemtuzumab  | \$1,015     | \$1,015     | \$1,015     | \$1,015     | \$1,015     |
| With alemtuzumab   | \$12,321    | \$7,580     | \$1,296     | \$1,212     | \$1,037     |
| Difference   | \$11,306    | \$6,565     | \$281       | \$197       | \$22        |
| <b>RRMS and other monitoring cost</b>  | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> | <b>2024</b> | <b>2025</b> |
| Without alemtuzumab  | \$34,271    | \$34,271    | \$34,271    | \$34,271    | \$34,271    |
| With alemtuzumab   | \$39,618    | \$35,417    | \$31,268    | \$31,097    | \$30,504    |
| Difference   | \$5,347     | \$1,146     | -\$3,003    | -\$3,174    | -\$3,767    |
| <b>Adverse event cost</b>  | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> | <b>2024</b> | <b>2025</b> |
| Without alemtuzumab  | \$1,139     | \$1,139     | \$1,139     | \$1,139     | \$1,139     |
| With alemtuzumab   | \$1,379     | \$1,379     | \$1,121     | \$1,110     | \$1,073     |
| Difference   | \$240       | \$240       | -\$18       | -\$28       | -\$65       |
| <b>Relapse cost</b>  | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> | <b>2024</b> | <b>2025</b> |
| Without alemtuzumab  | \$44,065    | \$44,065    | \$44,065    | \$44,065    | \$44,065    |
| With alemtuzumab   | \$43,967    | \$43,967    | \$40,440    | \$40,295    | \$39,791    |
| Difference   | -\$98       | -\$98       | -\$3,625    | -\$3,770    | -\$4,274    |
| <b>Breakdown of total costs per year by medical/pharmacy costs for each scenario</b>           |             |             |             |             |             |
| <b>Medical costs</b>   | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> | <b>2024</b> | <b>2025</b> |
| Without alemtuzumab  | \$44,354    | \$44,354    | \$44,354    | \$44,354    | \$44,354    |
| With alemtuzumab   | \$61,229    | \$52,287    | \$40,961    | \$40,670    | \$39,774    |
| Difference   | \$16,875    | \$7,933     | -\$3,393    | -\$3,683    | -\$4,580    |
| <b>Pharmacy costs</b>  | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> | <b>2024</b> | <b>2025</b> |
| Without alemtuzumab  | \$2,076,292 | \$2,076,292 | \$2,076,292 | \$2,076,292 | \$2,076,292 |
| With alemtuzumab   | \$2,357,688 | \$2,106,930 | \$1,771,677 | \$1,767,148 | \$1,757,452 |
| Difference   | \$281,396   | \$30,638    | -\$304,615  | -\$309,144  | -\$318,840  |

Source: Authors' research database.



Fig. 1 - Budget impact in base case and alternative case.

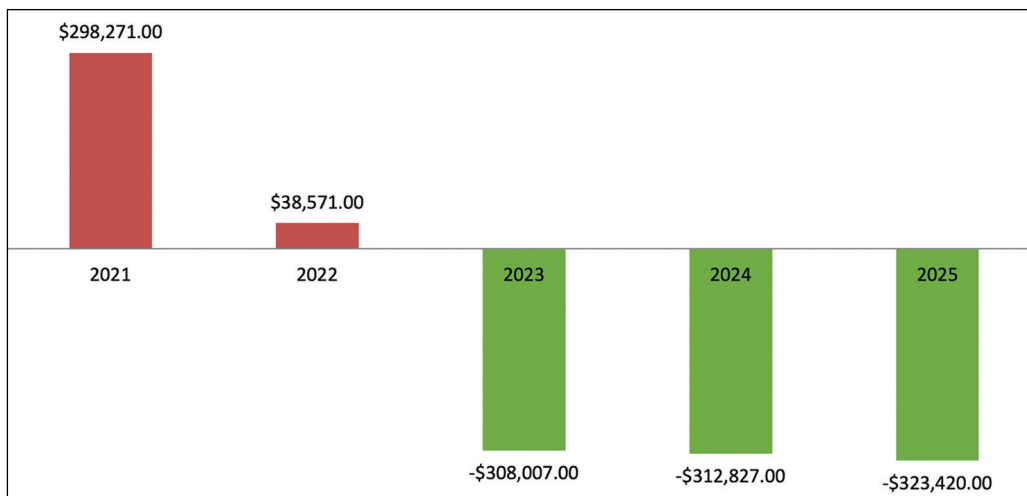


Fig. 2 - Budgetary impact of the inclusion of alemtuzumab.

in the base case, represents a 5-year investment of USD 10,603,230.00 and USD 9,995,817.00 in the alternative scenario with alemtuzumab. The alternative scenario, which includes 11.76% of new patients with alemtuzumab (10; 85), reduces the investment by 5.73% of the total at 5 years, representing an average saving of USD 7,146.00 per patient in 5 years.

Figure 1 shows the budgetary impact by year and an annual decreasing trend is observed in the budgetary impact in the scenario with alemtuzumab, starting the third year.

Figure 2 shows the delta between both scenarios, with a clear impact in favor of the alemtuzumab scenario from year 2. Figure 3 shows the average monthly average cost per year and patient, observing a lower cost in the scenario with alemtuzumab, from the second year of the time horizon.

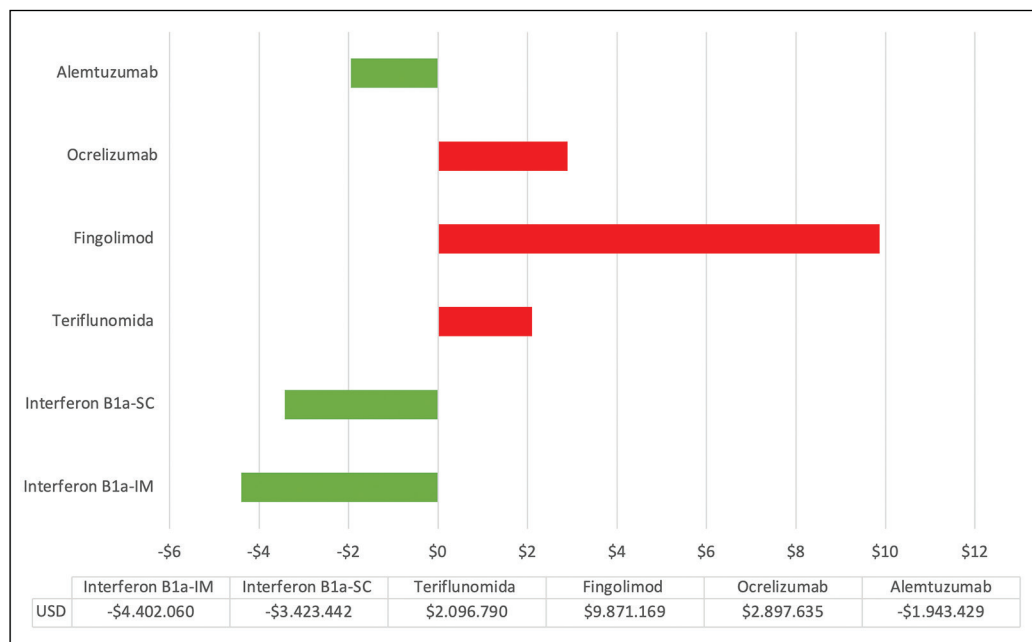
**Sensitivity analysis**

Figure 3 shows the budgetary impact in 5 years, with regard to univariate parameter modifications. The pharmacological cost is the parameter with the most significant weight in the analysis. A sensitivity analysis was made based on the hypothetical scenario using each drug in 100% of the patients in the cohort, that is, (85; 85) patients. It is observed that, according to the drug under analysis, the budgetary impact is within a range that increases or decreases investment. This analysis reflects that alemtuzumab constitutes an escalation therapy, positively impacting the payer’s budget.

**Discussion and limitations**

The analysis of the budgetary impact of introducing new drugs in the treatment of MS could optimize existing





**Fig. 3** - Budgetary impact (millions of USD) in a hypothetical case of 100% of patients (85; 85) with each therapy through 5 years.

economic resources. In Ecuador, there are no studies of this nature to date.

Although there is consensus that DMTs can reduce the frequency of relapses, their relative benefit (effectiveness compared to each other) in reducing new relapses or the progression of disability remains unclear due to the limited number of studies with direct comparisons. However, to assess the relative efficacy of the alternatives among themselves, in terms of annualized relapse rate, indirect comparisons can be used, obtained by a Cochrane network meta-analysis carried out in 2015 (19). The network meta-analysis showed that, in terms of the protective effect against relapse recurrence in RRMS, during the first 24 months of treatment, alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod outperformed other drugs.

Given the nature of MS, these therapies are chronic in use, representing a significant investment for payers. On the other hand, the economic burden of managing MS is very high. The objective of this study was to estimate the budgetary impact of the inclusion of alemtuzumab, as escalation therapy, in the population with active RRMS.

For first-line treatment of the disease in Quito, beta interferons are available: IFNβ-1a IM and IFNβ-1a SC. Some patients use teriflunomide and fingolimod.

The information collected by APEMEDE (see Supplementary Materials) indicates that, as of June 2020, there were 3 patients with alemtuzumab, 21 patients with fingolimod, 18 patients with IFNβ-1a IM, 41 patients with IFNβ-1a SC, 3 patients with teriflunomide, 2 patients with ocrelizumab, 34 patients with rituximab (off-label use) and 2 patients without DMT.

**Important note**

At the date of the study, there were no patients treated with other DMTs, for example, natalizumab. Under the above, natalizumab was excluded from the study as it is not

locally used. Rituximab was also excluded as it is used off-label, and this does not allow a fair and referenced comparison with the other DMTs with approved indications to treat the disease under review.

According to the payer’s perspective, this partial economic model provides data on the budgetary impact for local public payers of the management of active RRMS. The inclusion of alemtuzumab to treat 10 of the 85 patients represents a saving of 8.9% of the 5-year budget, compared to the base case budget (current situation), as long as alemtuzumab meets the efficacy and decreasing retreatment rates, evidenced in the pivotal CARE MS II study. The parameter with the most significant influence on the results is the pharmacological cost, which should encourage further discussions on this specific topic.

Within the limitations, it is found that this model considers only the direct costs for the system and does not consider the social impact of MS and the economic impact of disease progression in the long term, which may justify additional studies. On the other hand, the absence of a national registry of the disease makes it necessary to assume that the results of clinical trials can be extrapolated in Ecuador, especially regarding the incidence rates of adverse events.

Another limitation is that the model does not include the impact of health states (expanded disability status scale, EDSS). According to the number of patients, there is no consolidated information published regarding the distribution percentage in each state.

On the other hand, although the collection of unit costs was accurate (considering that it is obtained from direct sources from the Ecuadorian Institute of Social Security and the Ministry of Health), some few costs could not be determined, resulting in the use of values corresponding to the private market.

There is no Local Clinical Practice Guide, so access to information on management of the disease was carried out in consultation of an expert.



## Conclusion

Under the assumptions presented in this work, it can be concluded that, from the payer's perspective, the introduction of alemtuzumab, as escalation therapy, represents budgetary savings over a 5-year time horizon. Greater benefits in reducing the retreatment rate and a very manageable short-term dosing regimen in most patients make it possible to recommend, both clinical and economically, the rational and progressive use of the product in this context.

## Recommendations

Additional studies are recommended, including the progression of the disease in the cohort, to obtain a dynamic model. It is recommended to expand this work with additional studies, as new DMTs are included in providing services.

## Acknowledgments

To Dr. Mario Tristán, PhD, general director and CEO, IHCAI foundation, and director of Cochrane Central America and the Spanish-speaking Caribbean, who contributed as an advisor in evidence-based medicine for this work.

Asociación de Pacientes con Esclerosis Múltiple y Enfermedades Desmielinizantes de Ecuador (APEMEDE). This Association contributed with the approval of the preliminary project and the provision of data to carry out this study.

## Disclosures

Funding/support: This study was carried out by Luis Pastor and Patricio Correa with their own funds, without financial help from any company or third party.  
Financial disclosure: None.

## References

1. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis múltiple. *Medicine (Spain)*. 2015;77:4610-4621. [CrossRef](#)
2. FAGUY K. Multiple sclerosis: an update. *Radiol – Google Académico*. [Online](#), accessed July 16, 2020.
3. Maia C, Costa A, Abreu P, Sá MJ. All-cause hospitalizations in multiple sclerosis patients. *Rev Neurol*. 2019;68(6):229-235. [CrossRef PubMed](#)
4. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. [Multiple sclerosis, loss of functionality and gender]. *Gac Sanit*. 2019;33(2):177-184. [CrossRef PubMed](#)
5. Moreno RD, Morales Esponda M, Lorena N, et al. *Esclerosis Múltiple: Revisión de La Literatura Médica*.
6. Delgado FR, Margarit BP, Monteiro GC, Izquierdo AY. Diagnostic and therapeutic protocol for multiple sclerosis flare-ups. *Medicine (Spain)*. 2019;12(78):4630-4633. [CrossRef](#)
7. Consolidado precios techo actualizado 2018-10-02 – Ministerio de Salud Pública. [Online](#), accessed July 16, 2020.
8. MSP. Gobierno de la República del Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Tarifario de Prestaciones para el Sistema Nacional de Salud 2014. [Online](#), accessed July 16, 2020.
9. Huamaní C, Rojas E, Inca J. Esclerosis múltiple de alta actividad: ¿se puede iniciar precozmente el tratamiento con drogas de alta eficacia? *Acta Med Peru*. 2017;34(4):301-8. [Online](#), accessed July 16, 2020.
10. Vizcarra DR, Cruz AG, Rojas E, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en Adultos. *Rev Neuropsiquiatr*. 2019;82(4):242-257. [CrossRef](#)
11. 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. [CrossRef PubMed](#)
12. Pastor Quirós L, Ugalde R. Análisis del impacto presupuestario de alemtuzumab como terapia de segunda línea, en comparación con natalizumab y fingolimod, en pacientes previamente tratados con interferón beta 1b, diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente activa, *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019;6(1). [CrossRef](#)
13. Coles AJ, Twyman CL, Arnolod DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2012;380:1829-1839. [CrossRef PubMed](#)
14. EMA. Ocrevus. Annex I Summary of Product Characteristics. [Online](#), accessed July 16, 2020.
15. EMA. Avonex. Annex I Summary of Product Characteristics. [Online](#), accessed July 16, 2020.
16. EMA. Gilenya. Annex I Summary of Product Characteristics. [Online](#), accessed July 16, 2020.
17. EMA. Aubagio. Annex I Summary of Product Characteristics. [Online](#), accessed July 16, 2020.
18. EMA. Rebif. Annex I Summary of Product Characteristics. [Online](#), accessed July 16, 2020.
19. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD011381. [CrossRef PubMed](#)

# Valutazione delle conseguenze epidemiologiche ed economiche generate dal ritardo di trattamento dei pazienti HIV-positivi causato dalla pandemia COVID-19

Andrea Marcellusi<sup>1,2</sup>, Chiara Bini<sup>1</sup>, Massimo Andreoni<sup>3</sup>, Andrea Antinori<sup>4</sup>, Francesco Saverio Mennini<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup>University of Tor Vergata, Rome - Italy

<sup>4</sup>National Institute for Infectious Diseases L. Spallanzani, IRCCS, Rome - Italy

## Evaluation of epidemiological and economic consequences due to the delay in treatment of HIV-positive patients caused by the COVID-19 pandemic

**Objective:** To assess, from an epidemiological and economic point of view, the consequences of the reduction in the supply of antiretroviral drugs due to the COVID-19 pandemic.

**Method:** The analysis was conducted by adapting a Markov model previously published in literature. The simulations were conducted considering the possibility of continuous treatment for patients already diagnosed (no therapeutic interruptions are expected) and an immediate start of patients with new diagnosis during 2021. This analysis was compared with a scenario involving a therapeutic interruption or diagnostic delay caused by COVID-19.

**Results:** The analysis showed that the scenario characterized by a treatment delay, compared to the scenario of early resumption of therapy, could generate an increase in the number of patients with CD4 < 200 equal to 1,719 subjects (+16%) and a reduction in the number of patients with CD4 500 equal to 6,751 (–9%). A timely resumption of treatment for HIV+ patients could prevent 296, 454 and 687 deaths in the third, fifth and tenth years of analysis respectively with a potential cost reduction equal to 78,9 million at a 10 year time horizon.

**Conclusions:** These findings show that it is essential, especially in a pandemic situation such as the present one, to introduce technological, digital and organizational solutions, aimed at promoting timely diagnosis and at accelerating the therapeutic switch for patients who are no longer targeted.

**Keywords:** Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus, Coronavirus Disease, COVID-19 Pandemic, Human Immunodeficiency Virus

## Introduzione

I dati riportati dal Programma delle Nazioni Unite per l'AIDS/HIV (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS) per il 2019 riferiscono che dei 38,0 milioni di persone che vivono con l'infezione da HIV, 36,2 milioni sono adulti e 1,8 milioni sono bambini di meno di 15 anni (1).

Tuttavia, un'ampia percentuale della popolazione infetta non è a conoscenza del proprio stato. A livello globale, secondo i dati UNAIDS per il 2019, circa 7,1 milioni di persone erano inconsapevoli del proprio stato di infezione da HIV (1); in Italia, con riferimento a una prevalenza complessiva nel 2012 di circa 125.000-130.000 casi di infezioni da HIV, la popolazione infetta non diagnosticata risultava pari all'11-13% (2).

I dati sulla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV raccolti dal Centro operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno riportato, per il 2018 (ultimo dato disponibile), 2.847 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari a 4,7 nuovi casi per 100.000 residenti (dato leggermente inferiore rispetto all'incidenza media osservata tra le nazioni dell'Unione Europea pari a 5,1 nuovi casi per 100.000) (3). I casi più numerosi sono risultati attribuibili a trasmissione eterosessuale (41%, specificamente: 23% maschi e 18% femmine), seguiti dai casi relativi ai maschi che fanno sesso con maschi (39%); le persone che usano sostanze stupefacenti rappresentano il 4% di tutte le segnalazioni.

**Received:** May 11, 2021

**Accepted:** August 30, 2021

**Published online:** October 25, 2021

### Corresponding author:

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





Sempre con riferimento alle nuove diagnosi di infezione da HIV rilevate dal sistema di sorveglianza dell'ISS, è stato possibile osservare come, dal 2012, ci sia stata una riduzione dei casi per tutte le modalità di trasmissione, specialmente al Nord e al Centro (3).

Attraverso l'uso delle terapie HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy), oggi, un soggetto HIV-positivo ha un'aspettativa di vita analoga a quella di un soggetto non infetto, con una buona qualità di vita (4).

Gli obiettivi della Global Aids Strategy per il periodo 2021-2026 sono i "target 95-95-95" (5). Secondo questa strategia, entro il 2026, il 95% della popolazione stimata con HIV deve avere consapevolezza della propria situazione, il 95% delle persone HIV-positive deve ricevere il sostegno della terapia antiretrovirale e il 95% dei pazienti in trattamento deve raggiungere la soppressione della carica virale. La nuova strategia globale 2021-2026, che supera i vecchi target 90-90-90 da raggiungere entro il 2020, mira, inoltre, a ridurre le disuguaglianze e dà priorità alle persone che ancora non accedono ai servizi salvavita contro l'HIV per porre fine all'AIDS come minaccia per la salute pubblica entro il 2030 (5).

L'Italia presenta tassi ancora inferiori ai target; infatti, al 2012, la proporzione di persone infette diagnosticate risultava pari all'88% e la proporzione di persone infette diagnosticate e in trattamento con ART risultava pari all'88%, mentre la proporzione di persone infette diagnosticate e in trattamento con ART con soppressione virale risultava pari all'87% (6).

Purtroppo, la pandemia COVID-19 non ha reso possibile il perseguimento dei 3 obiettivi sopra esposti e ha generato, al contrario di quanto ci si proponeva, da un lato la mancata diagnosi e il conseguente mancato trattamento tempestivo dei pazienti e, dall'altro, l'interruzione del trattamento con terapia antiretrovirale per molti pazienti, con un impatto negativo per i pazienti e per il sistema nel suo complesso. Uno studio osservazionale retrospettivo condotto a Brescia, una delle città italiane più colpite dall'emergenza sanitaria nei primi duri mesi della pandemia, presso il Dipartimento di malattie infettive e tropicali dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Spedali Civili, ha confrontato i mesi di ottobre e novembre del 2019 con i mesi di marzo e aprile 2020, al fine di confrontare il numero di nuove diagnosi di HIV, il numero di soggetti con infezione da HIV ricoverati in ospedale durante la pandemia COVID-19 e il numero medio di ricoveri avvenuti nel corso dell'anno 2019 (7). Per il confronto con il 2020, sono stati scelti i mesi di ottobre e novembre, perché avevano quantità simili di festività, stesse disponibilità di terapie antiretrovirali e analoga gestione amministrativa. Dall'analisi, condotta su un totale di 3.875 soggetti con infezione da HIV, sono risultati un aumento delle visite perse dal 5% all'8% ( $p < 0,01$ ), una riduzione del numero di nuove diagnosi di HIV da 6,4 nel 2019 a 2,5 al mese nel 2020 ( $p = 0,01$ ), un calo della dispensazione delle terapie antiretrovirali e un aumento dei pazienti affetti da HIV ospedalizzati a causa di COVID-19.

Il presente studio è stato sviluppato al fine di valutare, da un punto di vista epidemiologico ed economico, le conseguenze generate dalla riduzione della dispensazione dei farmaci antiretrovirali a causa della pandemia COVID-19 e del ritardo nelle diagnosi e nell'arruolamento dei pazienti alle terapie e nella ripresa dei trattamenti, specialmente per i pazienti che necessitavano di switch ad altre terapie HIV.

Tale obiettivo è stato perseguito attraverso lo sviluppo di un modello epidemiologico in grado di quantificare le diagnosi e la progressione di malattia dei pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale in Italia.

## Metodi

L'analisi è stata condotta mediante l'adattamento di un modello di Markov precedentemente pubblicato in letteratura (8,9). Le simulazioni sono state condotte considerando la possibilità di un trattamento continuo per i pazienti già diagnosticati (non si prevedono interruzioni terapeutiche) e un inizio immediato dei pazienti con nuova diagnosi nel corso del 2021. Tale analisi è stata confrontata nell'ipotesi di un'interruzione terapeutica o di un ritardo diagnostico causato dal COVID-19. Al fine di rendere il modello il più aderente possibile alla situazione epidemiologica nazionale attuale, è stato costituito un board di esperti con elevata esperienza nell'ambito clinico oggetto di studio (co-autori del lavoro). L'analisi è stata condotta sia secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia secondo la prospettiva sociale e considerando un orizzonte temporale pari a 10 anni. Costi e outcome sono stati scontati a un tasso del 3% annuo, come comunemente assunto in analisi di questo genere (10).

Per la valutazione dell'impatto epidemiologico del ritardo di trattamento causato dalla pandemia COVID-19 sono state effettuate delle simulazioni, considerando un ritardo di trattamento per il 55% delle nuove diagnosi di infezione da HIV (Impatto COVID-19 su HIV, calo nuove diagnosi, ADN Kronos 2020) e per il 50% dei prevalenti (Quiros-Roldan et al. 2020 (7)). In particolare, dal momento che, come indicato dai clinici coinvolti nello studio, la durata del ritardo di trattamento può ritenersi associata alla gravità del paziente, per cui un paziente con livello di CD4  $\geq 500$  molto probabilmente sarà caratterizzato da un ritardo di trattamento maggiore rispetto a un paziente con livello di CD4  $< 200$ , nel modello è stato considerato un ritardo di trattamento pari a 12 mesi per i pazienti con livello di CD4  $\geq 500$ , un ritardo pari a 6 mesi per i pazienti con  $350 \leq CD4 < 500$ , un ritardo pari a 3 mesi per i pazienti con  $200 \leq CD4 < 350$  e un ritardo pari ad 1 mese per i pazienti con CD4  $< 200$ . Lo scenario caratterizzato dal ritardo di trattamento a causa della pandemia COVID-19 è stato confrontato con lo scenario caratterizzato dal trattamento tempestivo dei pazienti.

## Struttura del modello

L'analisi ha previsto la simulazione della coorte dei pazienti affetti da HIV in Italia secondo un orizzonte temporale di 10 anni e il processo di Markov è stato simulato secondo la struttura a stati discreti già presentata in letteratura (Fig. 1) (8,9). In particolare, ciascuna coorte di pazienti con infezione da HIV risulta caratterizzata da una determinata stratificazione per livello di CD4 che ne definisce la gravità (Tab. I).

La distribuzione per livello di CD4 delle infezioni da HIV di nuova diagnosi e delle infezioni da HIV diagnosticate (pazienti già in trattamento) è stata ottenuta rispettivamente dal sistema di sorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (3) e dallo studio condotto dalla fondazione ICONA, considerando, per

Fig. 1 - Struttura del modello.

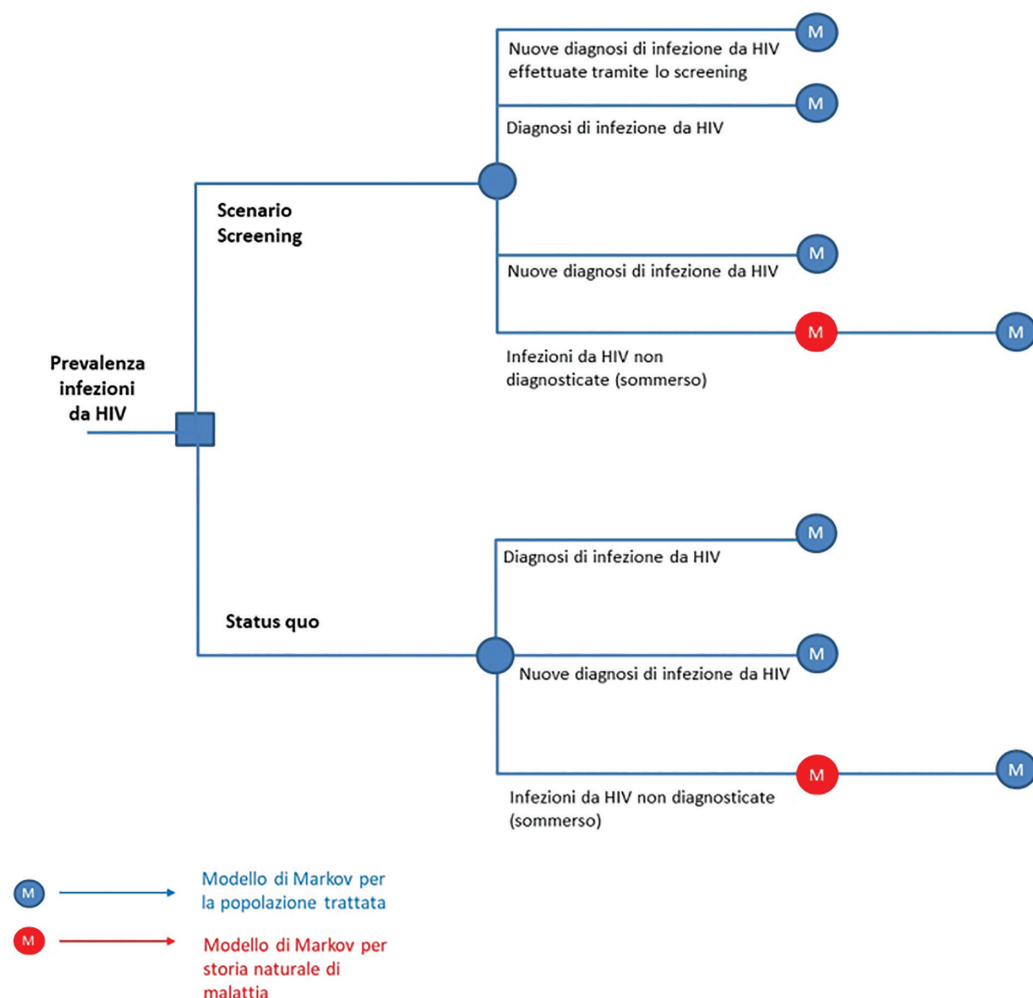


TABELLA I - Distribuzione per livello di CD4 associata a ciascuna coorte considerata nel modello di markov

| Infezioni da HIV di nuova diagnosi                           |        |   |
|--|--------|---|
| Livello CD4  | Stima  | Fonte   |
| CD4 ≥ 500  | 24,90% | ISS (3)                                       |
| 350 < CD4 < 499  | 18,00% |   |
| 200 < CD4 < 349  | 19,30% |   |
| CD4 < 200  | 37,80% |   |
| Infezioni da HIV diagnosticate (pazienti già in trattamento) |        |   |
| Livello CD4  | Stima  | Fonte   |
| CD4 ≥ 500  | 43,00% | Fondazione ICONA (coorte aperta al 2014) (11) |
| 350 < CD4 < 499  | 43,00% |   |
| 200 < CD4 < 349  | 9,00%  |   |
| CD4 < 200  | 5,00%  |   |
| Infezioni da HIV non diagnosticate o di nuova diagnosi       |        |   |
| Livello CD4  | Stima  | Fonte   |
| CD4 ≥ 500  | 38,00% | Mammone et al. 2016 (2)                       |
| 350 < CD4 < 499  | 24,00% |   |
| 200 < CD4 < 349  | 21,00% |   |
| CD4 < 200  | 17,00% |   |

quest'ultimo, la distribuzione per livello di CD4 al 2014 della coorte di pazienti con infezione da HIV arruolati tra il 2004 e il 2014 (coorte aperta) (11). Con riferimento alle infezioni da HIV non diagnosticate, la distribuzione per livello di CD4 è stata ottenuta dallo studio di Mammone et al. del 2016 (2). In particolare, lo studio di Mammone et al. ha stimato, per il 2012, la distribuzione per livello di CD4 delle nuove diagnosi di HIV in pazienti asintomatici; i clinici sono risultati concordi nell'affermare che tale distribuzione potesse risultare assimilabile alla distribuzione per livello di CD4 dei pazienti con infezione da HIV non ancora diagnosticati.

Per le infezioni da HIV di nuova diagnosi nel corso dell'anno di inizio della simulazione, è stata assunta la stessa distribuzione per livello di CD4 considerata per le infezioni da HIV non diagnosticate.

I pazienti affetti da HIV diagnosticati, che siano prevalenti o di nuova diagnosi, entrano nel modello di Markov di simulazione del percorso diagnostico terapeutico dei pazienti affetti da HIV attualmente trattati in Italia (8); i pazienti affetti da HIV non diagnosticati entrano nel modello di Markov di simulazione della storia naturale di malattia (9). I pazienti non diagnosticati a causa del COVID-19 entreranno nel modello di Markov di simulazione del percorso diagnostico terapeutico dei pazienti trattati solamente dopo qualche



anno, in relazione al loro livello di CD4; questo perché il modello assume che il tempo di diagnosi, dunque il tempo necessario affinché il paziente venga diagnosticato, sia correlato al suo livello di CD4. In particolare, il tempo di diagnosi è stato stimato, per i pazienti con livello di CD4  $\geq 500$  e per i pazienti con  $350 \leq CD4 < 500$ , valutando il numero di anni di storia naturale della malattia che intercorrono per arrivare alla distribuzione delle nuove diagnosi di HIV con livello di CD4  $< 350$ , mentre i tempi di diagnosi per i pazienti non diagnosticati con  $200 \leq CD4 < 350$  e  $CD4 < 200$  sono stati assunti dai clinici coinvolti nello studio. Mediante tale metodologia, è stato possibile stimare un tempo di diagnosi pari a 8 anni per i pazienti con livello di CD4  $\geq 500$ , pari a 3 anni per i pazienti con  $350 \leq CD4 < 500$  e  $200 \leq CD4 < 350$  e pari a 2 anni per i pazienti con livello di CD4  $< 200$ .

I modelli di Markov ottenuti dalla letteratura e impiegati per la simulazione del percorso dei pazienti trattati e non trattati prevedevano una stratificazione per livello di CD4 non comparabile, in quanto il modello di storia naturale di malattia prevedeva un livello di dettaglio maggiore (presenza di un maggior numero di stati di salute in relazione con il livello di CD4); al fine di rendere confrontabili i due modelli, il modello di Markov di storia naturale della malattia è stato adattato a quello relativo ai soggetti trattati, aggregando gli stati di salute caratterizzati da una maggiore stratificazione (p. es., gli stati di salute 101-200, 51-100 e  $< 50$  sono stati aggregati secondo un unico stato di salute CD4  $< 200$ ). I dettagli della metodologia impiegata sono riportati in Appendice.

Infine, dal momento che le probabilità di morte per livello di CD4 associate ai pazienti trattati e non trattati presenti nei modelli di Markov ottenute dalla letteratura generavano un numero di decessi superiore rispetto a quanto accade nello status quo (661 decessi per HIV in Italia nel 2017 (12)), queste sono state ricalibrate al fine di ottenere un numero di decessi coerente con quanto avviene nella realtà. Anche in questo caso, i dettagli della metodologia sono riportati in Appendice.

### Stima del numero di soggetti con infezione da HIV in Italia

Il numero di pazienti affetti da HIV in Italia è stato ottenuto dallo studio di Mammone et al. del 2016 (2), il quale ha stimato una prevalenza totale di infezioni da HIV in Italia nel 2012 pari a circa 125.951. La quota di pazienti non diagnosticati è risultata pari al 12% della prevalenza totale; tale stima è stata ottenuta come valore medio del range riportato dal lavoro di Mammone et al. e riferito al 2012 (11%-13%) (2).

Il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV è stato ottenuto dal sistema di sorveglianza dell'ISS, il quale, per il 2018, ha segnalato 2.847 nuove diagnosi di infezione da HIV (Tab. II).

**TABELLA II** - Soggetti con infezione da HIV in Italia, nuove diagnosi e sommerso

| Parametro                          | Stima   | Fonte |
|------------------------------------|---------|-------|
| Prevalenza totale infezioni da HIV | 125.951 | (2)   |
| Infezioni da HIV non diagnosticate | 15.114  | (2)   |
| Nuove diagnosi di infezione da HIV | 2.847   | (3)   |

### Eventi HIV-correlati

All'interno dell'analisi sono stati inclusi i rischi di contrarre le principali malattie che definiscono l'HIV. Mediante lo studio COHERE (13), nato dalla collaborazione di 33 coorti da tutta Europa e che unisce i dati di coorti già esistenti, è stato possibile ottenere i tassi di incidenza per 1.000 individui delle infezioni opportunistiche da HIV in relazione alla conta dei linfociti CD4. Le malattie che sono state incluse nell'analisi sono risultate le seguenti: candidosi esofagea, sarcoma di Kaposi, tubercolosi polmonare, linfoma non Hodgkin, tubercolosi extrapolmonare, polmonite batterica, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, herpes ricorrente, demenza correlata all'HIV, cancro cervicale, sindrome da deperimento, encefalopatia multifocale progressiva, toxoplasmosi da citomegalovirus, criptosporidiosi, *Mycobacterium avium* complex, retinite da citomegalovirus e criptococcosi. Nella Tabella III sono riportate le stime di incidenza totale per lo sviluppo di una delle malattie sopra indicate in relazione alla conta dei linfociti CD4 (13).

**TABELLA III** - Tassi di incidenza delle infezioni opportunistiche HIV-correlate (per 1.000 Anni-persona) per livello di CD4

| Infezione opportunistica | Base Case | Min    | Max    | Fonte |
|--------------------------|-----------|--------|--------|-------|
| CD4 $\geq 500$           | 0,0057    | 0,0032 | 0,0067 | (13)  |
| $350 \leq CD4 < 500$     | 0,0102    | 0,0099 | 0,0106 |       |
| $200 \leq CD4 < 350$     | 0,0205    | 0,0200 | 0,0211 |       |
| CD4 $< 200$              | 0,0205    | 0,0200 | 0,0211 |       |

### Utilità

Al fine di quantificare gli impatti del ritardo diagnostico e dell'interruzione del trattamento anche sulla qualità di vita dei pazienti, sono stati stimati gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs) nei due scenari di analisi considerati. Nella Tabella IV sono riportate le stime di utilità impiegate nell'analisi.

**TABELLA IV** - Utilità impiegate all'interno dell'analisi

| Utilità              | Base Case | Min  | Max  | Fonte   |
|----------------------|-----------|------|------|---------|
| CD4 $\geq 500$       | 0,87      | 0,79 | 0,96 | (14,15) |
| $350 \leq CD4 < 500$ | 0,86      | 0,77 | 0,94 |         |
| $200 \leq CD4 < 350$ | 0,86      | 0,77 | 0,94 |         |
| CD4 $< 200$          | 0,79      | 0,71 | 0,86 |         |
| Morte                | 0,00      | 0,00 | 0,00 |         |

Lo studio di Simpson et al. (14) ha stimato le utilità mediante la somministrazione del questionario EuroQol-5D (EQ-5D) a 21.000 pazienti arruolati in diversi studi clinici. Dal momento che un'ampia percentuale di questi pazienti aveva ricevuto il trattamento con ritonavir, all'interno dello studio era stato effettuato un aggiustamento dei pesi dei QALYs al fine di ridurre il potenziale bias derivante dalla qualità della

vita condizionata dagli effetti collaterali comuni a tale trattamento.

Nello studio di Kauf et al. (15), la qualità della vita correlata alla salute è stata stimata a partire dai dati provenienti da cinque diversi studi randomizzati, condotti in aperto, di fase II, III, IV relativamente ai regimi di terapia HAART per il trattamento di soggetti adulti con infezioni da HIV tra il 1999 e il 2003. Tre di questi studi clinici erano stati condotti su pazienti naïve alle terapie antiretrovirali, mentre i rimanenti erano stati condotti su pazienti non-naïve. La qualità di vita è stata valutata attraverso il questionario di valutazione della qualità della vita SF-36 (Short-Form 36 Items Health Survey). I punteggi provenienti dai questionari completi sono stati convertiti in utilità attraverso il metodo proposto da Brazier et al. (16).

### Parametri di costo

Con riferimento ai costi diretti, all'interno del modello sono stati considerati i costi delle terapie antiretrovirali, i costi associati agli stati di salute e il costo delle infezioni opportunistiche (Tab. V). Il costo medio annuo associato al trattamento è stato stimato pari a € 7.000, considerando le 20 principali terapie antiretrovirali e ricalibrandolo su dati di ricerca di mercato (PDTA Lombardia 2019 e Therapy knowledge, febbraio 2020).

**TABELLA V** - Parametri di costo

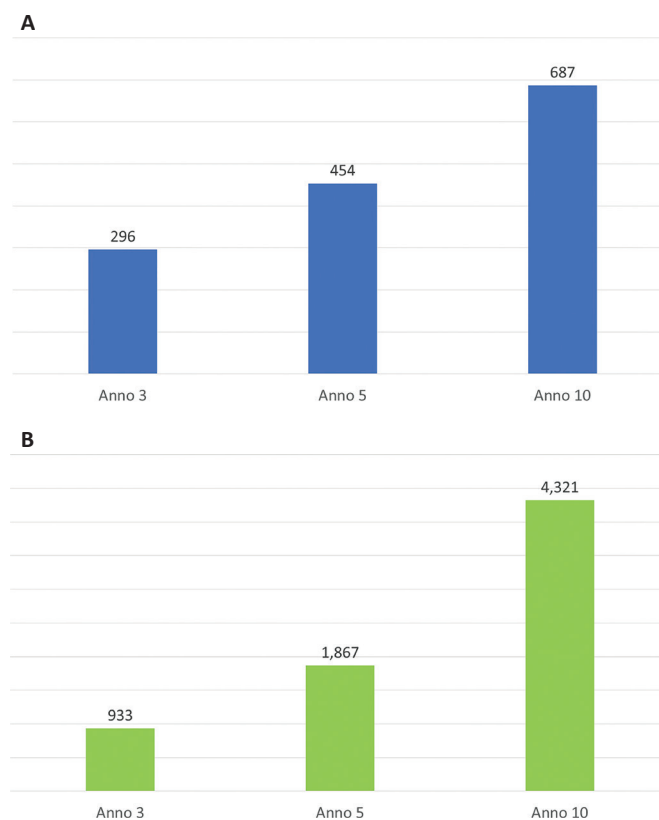
| Costi diretti sanitari  | Costo                    | Fonte  |
|---|--------------------------|--|
| Costo medio annuo del trattamento                             | € 7.000                  | PDTA Lombardia e ricerca di mercato Therapy knowledge, febbraio 2020 |
| Test  | € 5,00                   | Assunzione   |
| <b>Costi annui delle risorse sanitarie per livello di CD4</b> |                          |  |
| CD4 ≥ 500   | € 2.502                  | (21,22) (Servizi sanitari + altri farmaci + ricovero ospedaliero)    |
| 350 ≤ CD4 < 500   | € 3.409                  |  |
| 200 ≤ CD4 < 350   | € 3.816                  |  |
| CD4 < 200   | € 6.343                  |  |
| Infezione opportunistica                                      | € 2.111                  | (23)   |
| Costi indiretti   | Costo annuo per paziente | Fonte  |
| Perdita di produttività a causa della malattia                | € 1.484                  | Attualizzato al 2020 (17)  |

Con riferimento ai costi indiretti, è stato considerato il costo associato alla perdita di produttività dei pazienti a causa della malattia. Tale costo è stato ottenuto dalla letteratura, in particolare da uno studio europeo condotto al fine di valutare l'impatto economico associato all'HIV/AIDS in 5 diversi Paesi europei, tra cui l'Italia (17). I costi presenti in tale studio facevano riferimento all'anno 2010, dunque il costo ottenuto per l'Italia è stato attualizzato al 2020; tale costo è stato, inoltre, stratificato per livello di CD4 in modo proporzionale rispetto alla distribuzione dei costi diretti per livello di CD4.

### Risultati della valutazione dell'impatto epidemiologico ed economico del ritardo di trattamento causato dalla pandemia COVID-19

Lo scenario caratterizzato dalla presenza di un ritardo di trattamento a causa della pandemia COVID-19 è stato confrontato con uno scenario di tempestiva ripresa della terapia dei pazienti HIV+ naïve e in trattamento (sia controllati che non controllati e che necessiterebbero di switch ad altre terapie).

Da questo confronto è emerso come il ritardo di trattamento potrebbe generare un peggioramento della condizione clinica dei pazienti e un aumento della mortalità HIV-correlata. In particolare, lo scenario caratterizzato da un ritardo di trattamento rispetto allo scenario di tempestiva ripresa della terapia comporterebbe, al terzo anno di analisi, un incremento del numero di pazienti con CD4 < 200 pari a 1.719 (+16%) e una riduzione del numero di pazienti con CD4 ≥ 500 pari a 6.751 (-9%) (Fig. A in Appendice). Il peggioramento della condizione clinica dei soggetti con infezione da HIV potrebbe altresì generare un incremento del numero dei decessi. Una ripresa tempestiva del trattamento per i pazienti HIV+ potrebbe permettere di evitare 296, 454 e 687 decessi rispettivamente al terzo, al quinto e al decimo anno di analisi (Fig. 2A). Il peggioramento della condizione clinica si traduce, inoltre, in un peggioramento della qualità di vita dei pazienti. Una ripresa tempestiva della terapia rispetto al ritardo di trattamento potrebbe generare un aumento dei QALYs cumulati al quinto e al decimo anno di analisi, rispettivamente pari a 1.867 e a 4.321 (Fig. 2B).



**Fig. 2** - Decessi evitati e incremento cumulato dei QALYs per anno di analisi grazie a una ripresa tempestiva del trattamento. A: Decessi evitati (valori cumulati). B: Incremento cumulato dei QALYs.





**Fig. 3** - Risparmi in termini di costi diretti associati alla gestione della malattia e in termini di costi indiretti, ottenibili grazie a una ripresa tempestiva del trattamento.

Il modello ha, inoltre, stimato come il peggioramento della condizione clinica dei pazienti, oltre che comportare una riduzione della qualità di vita, possa generare, da un lato, una riduzione dei costi associati al trattamento e, dall'altro, un aumento delle risorse sanitarie impiegate per la gestione dei pazienti e della perdita di produttività del paziente a causa della malattia.

Il trattamento tempestivo dei pazienti HIV+ naïve e la ripresa dei trattamenti per i pazienti in switch rappresenterebbe un investimento tanto sotto il profilo economico quanto in termini di qualità di vita e complicanze evitate. Infatti, investire circa € 546,8 milioni, € 556,5 milioni ed € 577,6 milioni nel trattamento dei pazienti HIV+ rispettivamente al terzo, al quinto e al decimo anno di analisi genererebbe una riduzione dei costi cumulati associati alla gestione dei pazienti con HIV rispettivamente pari a circa € 42,3 milioni, € 61,7 milioni ed € 78,9 milioni (Fig. 3) e rappresenterebbe un investimento sostenibile rispetto a quella che è l'attuale spesa per i farmaci anti-HIV (661,2 milioni di euro nel 2019 (18)), con un impatto positivo tanto sul SSN quanto sulla società nel suo complesso.

Sotto il profilo clinico, la tempestiva ripresa dei trattamenti con farmaci nuovi e con elevato profilo clinico in termini di efficacia e sicurezza consentirebbe di migliorare la qualità di vita dei pazienti HIV+ con un guadagno di circa 4.321 QALYs e 687 decessi evitati al decimo anno di analisi.

Tali risultati evidenziano come sia fondamentale, specialmente in una situazione di pandemia, quale è quella attuale, introdurre soluzioni tecnologiche e organizzative che abbiano l'obiettivo di promuovere da un lato una tempestiva ripresa delle diagnosi e, quindi, degli arruolamenti dei pazienti naïve e, dall'altro, il monitoraggio dei pazienti in trattamento che necessitano di switch a terapie più efficaci e sicure e che contribuiscano a migliorare la qualità di vita dei pazienti, evitando, così, la progressione della patologia a stati di salute più gravi. Ne consegue che un tempestivo trattamento dei pazienti HIV+ naïve e dei pazienti in switch costituisca un investimento fondamentale tanto per il SSN quanto per la società nel suo complesso.

## Discussione

L'UNAIDS segnala, su un totale di 38 milioni di persone che convivono con l'HIV, la presenza di circa 12,6 milioni di

persone che vivono con l'HIV e che non hanno ancora accesso alla terapia antiretrovirale.

A livello nazionale, la quota di persone che vivono con l'HIV senza esserne a conoscenza risulta pari a circa il 12% della prevalenza totale (circa 15.000 soggetti) (valore medio del range riportato dal lavoro di Mammone et al. e relativo al 2012 (2)).

L'analisi è partita dall'assunto di come la pandemia COVID-19 abbia avuto un impatto negativo sull'offerta dei servizi di prevenzione e trattamento dell'HIV in tutto il mondo.

L'analisi dei dati mensili regolarmente riportati all'UNAIDS sulle interruzioni dei servizi di test e trattamento dell'HIV hanno fatto emergere riduzioni significative nei servizi di test dell'HIV in quasi tutti i paesi con dati disponibili. Dall'inizio della pandemia COVID-19, l'UNAIDS, l'Organizzazione Mondiale della Sanità e il Fondo delle Nazioni Unite per l'Infanzia hanno raccolto dati dai paesi attraverso una piattaforma online per identificare le interruzioni nazionali, regionali e globali dei servizi di routine per l'HIV causate dalla pandemia COVID-19 (19). La modellizzazione condotta dall'UNAIDS e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dimostrato che un'interruzione delle forniture mediche di sei mesi potrebbe tradursi in ulteriori 300.000 decessi correlati all'AIDS nella sola Africa subsahariana nell'arco di un anno, regione in cui 440.000 persone sono morte di malattie legate all'AIDS nel 2019, facendoci tornare ai livelli di mortalità correlata all'AIDS del 2011 (20). Allo stesso modo, un'interruzione dei servizi dei programmi di prevenzione della trasmissione dell'HIV da madre a figlio nei Paesi ad alto reddito potrebbe causare un aumento del 40-80% di nuove infezioni da HIV tra i bambini (21).

A livello nazionale, lo studio condotto presso il Dipartimento di malattie infettive e tropicali dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Spedali Civili di Brescia (7) ha fatto emergere come la pandemia abbia generato un aumento delle visite perse, una riduzione del numero di nuove diagnosi di HIV, un calo della dispensazione delle terapie antiretrovirali e un aumento dei pazienti affetti da HIV ospedalizzati a causa di COVID-19.

L'analisi condotta al fine di valutare l'impatto epidemiologico del ritardo di trattamento dei pazienti con infezione da HIV a causa della pandemia ha fatto emergere un peggioramento della condizione clinica di questi pazienti, espressa mediante la conta dei linfociti CD4, un conseguente aumento della mortalità HIV-correlata (+296, +454 e +687 decessi rispettivamente al terzo, al quinto e al decimo anno di analisi) e un incremento dei costi diretti associati alla gestione della malattia e dei costi indiretti pari a circa € 42,3 milioni, € 61,7 milioni ed € 78,9 milioni rispettivamente al terzo, al quinto e al decimo anno di analisi, qualora non si intervenga tempestivamente con diagnosi e trattamento dei pazienti naïve e dei pazienti in trattamento che necessitano di switch a terapie più efficaci, ben tollerate e con un conseguente impatto positivo sulla QoL dei pazienti. L'analisi ha, infatti, mostrato che il peggioramento della condizione clinica si tradurrebbe in un conseguente peggioramento della qualità di vita dei pazienti. Una ripresa tempestiva della terapia rispetto al ritardo di trattamento potrebbe migliorare la qualità di vita dei pazienti HIV+ in trattamento, con un significativo aumento dei QALYs cumulati al quinto e al decimo anno di analisi rispettivamente pari a 1.867 e a 4.321.



In particolare, l'analisi ha mostrato come, nell'attuale scenario di riferimento, i pazienti perdano l'opportunità di essere trattati tempestivamente e in maniera appropriata con terapie nuove ed efficaci che presentano elevati profili di tollerabilità, con un conseguente impatto negativo tanto in termini di progressione della malattia verso stati di salute più gravi e, quindi, peggiore qualità di vita che di aumento delle complicanze e dei relativi costi per il SSN e la società. Tale scenario ha avuto un impatto non solo sui pazienti naïve, ma anche e soprattutto sui pazienti in trattamento che necessitavano di switch, in quanto la chiusura degli ambulatori HIV e la loro riconversione in ambulatori COVID-19 hanno generato un ritardo nel trattamento di questi pazienti, con un conseguente impatto tanto sotto il profilo clinico e sociale (QoL) quanto sotto il profilo economico e in termini di sostenibilità del sistema. Appare, quindi, fondamentale promuovere una ripresa tempestiva del trattamento per i pazienti HIV+, non solo considerando l'impatto economico per il SSN e la società, ma, soprattutto, tenendo conto che si eviterebbero circa 690 decessi al decimo anno.

L'analisi, ovviamente, risente di tutte le assunzioni effettuate e degli adattamenti che si sono resi necessari al fine di realizzare un modello quanto più possibile affine alla realtà. Le assunzioni effettuate circa i tempi di diagnosi per i pazienti non diagnosticati sono state effettuate mediante il supporto dei clinici coinvolti nello studio. L'adattamento della struttura del modello di Markov di storia naturale della malattia a quello relativo ai soggetti trattati in relazione alla stratificazione dei pazienti per livello di CD4 è stato effettuato al fine di rendere confrontabili i due modelli. I decessi generati dalle probabilità di morte presenti in entrambi i modelli di Markov superavano di gran lunga il numero di decessi associati all'HIV stimati in Italia; in assenza di stime relative alle probabilità di morte che potessero risultare più affini alla realtà, si è resa, dunque, necessaria una calibrazione delle probabilità di morte presenti nei modelli di Markov ottenuti dalla letteratura, al fine di ricondurre i risultati della simulazione quanto più possibile vicini a quanto accade nella realtà. I dettagli della metodologia impiegata per l'adattamento del modello di Markov di storia naturale della malattia a quello dei pazienti trattati e i dettagli della calibrazione sono riportati in Appendice.

## Conclusioni

L'analisi ha evidenziato come sia necessario e urgente trattare in modo precoce e appropriato i pazienti HIV+, sotto il profilo clinico, economico e sociale, tanto per il SSN quanto per i pazienti e la società nel suo complesso, in virtù delle esternalità positive associate alla diagnosi precoce e alla ripresa dei trattamenti appropriati per i pazienti HIV+. Tali risultati evidenziano come sia fondamentale, specialmente in una situazione di pandemia, quale è quella attuale, introdurre soluzioni tecnologiche, digitali e organizzative che abbiano l'obiettivo di promuovere:

- da un lato, una tempestiva ripresa delle diagnosi e, quindi, degli arruolamenti dei pazienti naïve, ma anche la ripresa in carico dei pazienti in trattamento non adeguatamente gestiti;

- dall'altro, un supporto tempestivo dei pazienti non più a target per accelerare lo switch a trattamenti con un profilo clinico, di sicurezza, sociale ed economico unico per raggiungere gli obiettivi di sanità pubblica.

Ne consegue che un tempestivo trattamento dei pazienti HIV+ naïve e dei pazienti in switch costituisca un investimento fondamentale tanto per il SSN quanto per la società nel suo complesso, generando, al decimo anno di analisi, un risparmio pari a circa € 78,9 milioni in termini di costi diretti associati alla gestione della malattia e, in termini di costi indiretti, 687 decessi evitati e una migliore qualità di vita dei pazienti (4.321 QALYs guadagnati).

## 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

1. UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet*. [Online](#) (Access September 2021)
2. Mammoni A, Pezzotti P, Regine V, et al. How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data. *AIDS*. 2016;30(7):1131-1136. [CrossRef PubMed](#)
3. Istituto Superiore di Sanità, *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2018*, in *Notiziario dell'ISS*. 2019. [Online](#) (Access September 2021).
4. Istituto Superiore di Sanità. *Infezione da Hiv e Aids – Le terapie*. [Online](#) (Access September 2021).
5. UNAIDS. *End Inequalities. End Aids. Global Aids Strategy 2021-2026*. 2021; [Online](#) (Access September 2021).
6. ECDC. *Continuum of HIV care*. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report. [Online](#) (Access September 2021).
7. Quiros-Roldan E, Magro P, Carriero C, et al. Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy. *AIDS Res Ther*. 2020;17(1):59. [CrossRef PubMed](#)
8. Marcellusi A, Viti R, Russo S, Andreoni M, Antinori A, Mennini FS. Early Treatment in HIV Patients: A Cost-Utility Analysis from the Italian Perspective. *Clin Drug Investig*. 2016;36(5):377-387. [CrossRef PubMed](#)
9. Mangal TD, Progression UWGC, Mortality Amongst HIVSCCE; UNAIDS Working Group on CD4 Progression and Mortality Amongst HIV Seroconverters including the CASCADE Collaboration in EuroCoord. Joint estimation of CD4+ cell progression and survival in untreated individuals with HIV-1 infection. *AIDS*. 2017;31(8):1073-1082. [CrossRef PubMed](#)
10. Associazione Italiana Economia Sanitaria (AIES). Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Poilitiche Sanitarie*. 2009;10(2):91-99.
11. d'Arminio Monforte A, Diaz-Cuervo H, De Luca A, et al; ICONA Foundation Study Group. Evolution of major non-HIV-related comorbidities in HIV-infected patients in the Italian Cohort of Individuals, Naïve for Antiretrovirals (ICONA) Foundation Study cohort in the period 2004-2014. *HIV Med*. 2019;20(2):99-109. [CrossRef PubMed](#)

12. Frank TD, Carter A, Jahagirdar D, et al; GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV*. 2019;6(12):e831-e859. [CrossRef PubMed](#)
13. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, et al; Opportunistic Infections Working Group on behalf of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCOORD. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count  $\geq 200$  cells/ $\mu\text{L}$  in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):1038-1047. [CrossRef PubMed](#)
14. Simpson KN, Luo MP, Chumney E, Sun E, Brun S, Ashraf T. Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2004;5(5):294-304. [CrossRef PubMed](#)
15. Kauf TL, Roskell N, Shearer A, et al. A predictive model of health state utilities for HIV patients in the modern era of highly active antiretroviral therapy. *Value Health*. 2008;11(7):1144-1153. [CrossRef PubMed](#)
16. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002;21(2):271-292. [CrossRef PubMed](#)
17. Trapero-Bertran M, Oliva-Moreno J. Economic impact of HIV/AIDS: a systematic review in five European countries. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):15. [CrossRef PubMed](#)
18. OSMED. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale. Anno 2019. [Online](#) (Access September 2021).
19. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1132-e1141. [CrossRef PubMed](#)
20. Jewell BL, Mudimu E, Stover J, et al; HIV Modelling Consortium. Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models. *Lancet HIV*. 2020;7(9):e629-e640. [CrossRef PubMed](#)
21. Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. The cost of HIV disease in Northern Italy: the payer's perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57(3):211-217. [CrossRef PubMed](#)
22. Rizzardini G, Bonfanti P, Carezzi L, et al. Cost-effectiveness analysis of HIV treatment in the clinical practice of a public hospital in northern Italy. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:377-384. [PubMed](#)
23. Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, et al. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir + ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: from randomised trial to real world. *PLoS One*. 2013;8(2):e57777. [CrossRef PubMed](#)

# Analisi di costo-utilità di evolocumab in pazienti con ASCVD in Italia

Andrea Marcellusi<sup>1,2</sup>, Chiara Bini<sup>1</sup>, Maria Assunta Rotundo<sup>1</sup>, Emanuela Arcangeli<sup>3</sup>, Laura Martinez<sup>4</sup>, Francesc Sorio Vilela<sup>4</sup>, Francesco Saverio Mennini<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Value & Access Department Italy, Amgen Srl, Milan - Italy

<sup>4</sup>AMGEN Europe, Rotkreuz - Switzerland

## Cost-utility analysis of evolocumab in patients with ASCVD in Italy

**Objective:** The aim of this work was to evaluate the cost-effectiveness of evolocumab in addition to standard statin therapy with or without ezetimibe in the treatment of patients with clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) with levels of LDL-C above 100 mg/dL.

**Method:** A theoretical cohort of patients was forecast by a Markov model that includes 11 health states for a life-time horizon. In the base-case, the standard therapy was characterized by statins with or without ezetimibe. Two sub-populations have been considered, Recent MI (Myocardial Infarction in the last year) and Multiple events (population with multiple MI). The results were also presented for a subset of the Multiple events populations consisting of patients who have experienced a myocardial infarction (MI) in the last year.

**Results:** For the Recent MI and Multiple events populations, ICER values of € 39,547 and € 35,744 respectively were estimated. The value of ICER was lower for the Multiple events with MI < 1 year population (€ 29,949). Considering statins with ezetimibe as standard therapy, ICER values were found to be equal to € 39,781, € 35,986 and € 30,190 respectively for the populations Recent MI, Multiple events and Multiple events with MI < 1 year.

**Conclusions:** The estimated ICER values for the Recent MI, Multiple events and Multiple events populations with MI < 1 year were below the cost-effectiveness threshold of € 40,000, suggesting therefore how the treatment with evolocumab in addition to the standard therapy can be a cost-effective treatment both compared to standard therapy with statins and standard therapy with statins + ezetimibe.

**Keywords:** Cardiovascular disease, PCSK9 inhibitors

## Introduzione

L'ipercolesterolemia è una malattia del metabolismo lipidico caratterizzata da un aumento anomalo di colesterolo, trigliceridi e lipoproteine nel sangue. Un livello elevato di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) è stato stabilito come uno dei più importanti fattori di rischio modificabili per la malattia cardiovascolare aterosclerotica (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD) (1-6).

Nonostante il raggiungimento di notevoli progressi nel trattamento dei pazienti con ASCVD, il burden della malattia

risulta elevato a causa del rischio di eventi cardiaci ricorrenti, eventi di ictus e morte cardiovascolare che influiscono sulla qualità della vita del paziente e sui costi (7-13). La riduzione del livello di colesterolo LDL mediante terapie ipolipemizzanti, incluse le statine, permette di ridurre gli eventi cardiovascolari (14,15). Ciononostante, molti pazienti con ASCVD accertata necessitano di un ulteriore abbassamento del livello di colesterolo LDL e rimangono a rischio di eventi cardiovascolari nonostante la terapia ottimale con statine (7,10,15).

Nei pazienti con colesterolo totale o LDL-C non adeguatamente controllati mediante la terapia con sole statine alla dose massimamente tollerata, si utilizza in combinazione ezetimibe. Ezetimibe in monoterapia viene impiegato nei pazienti nei quali le statine non sono tollerate o risultano controindicate. Le riduzioni dei livelli di LDL-C con ezetimibe rispetto al placebo sono modeste e vanno dal 18% al 25% rispettivamente per ezetimibe in monoterapia ed ezetimibe in aggiunta alla terapia con statine (16,17).

L'abbassamento precoce dei livelli di LDL-C risulta particolarmente importante per le persone che sono ad alto rischio di sperimentare un evento cardiovascolare (3,18,19). Tra i soggetti a più alto rischio vi sono i pazienti con un precedente

Received: March 4, 2021

Accepted: July 20, 2021

Published online: November 2, 2021

### Corresponding author:

Dr Andrea Marcellusi

Economic Evaluation and HTA (EEHTA) - Faculty of Economics  
University of Rome "Tor Vergata"

Via Columbia 2

00133 Rome - Italy

andrea.marcellusi@uniroma2.it



evento cardiovascolare (CV) e i pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH), una condizione ereditaria che porta a livelli LDL-C elevati per tutta la vita (20).

Tuttavia, molti pazienti con ASCVD non ottengono un'adeguata riduzione dei livelli di LDL-C nonostante la cura con statine con o senza ezetimibe, rimanendo comunque esposti a un alto rischio di eventi CV fatali e non fatali. Gli anticorpi monoclonali che inibiscono la Proproteina Convertasi Subtilisina/Kexina di tipo 9 (PCSK9) rappresentano un'ulteriore opportunità di trattamento per questi pazienti, in quanto hanno dimostrato riduzioni marcate del livello di colesterolo LDL. Evolocumab e alirocumab rappresentano gli inibitori della PCSK9 a oggi approvati in Italia per il trattamento dell'ipercolesterolemia e per la riduzione del rischio cardiovascolare, specialmente per quei pazienti che non risultano adeguatamente controllati con l'attuale standard di cura o con la dose massima tollerata di statine con o senza ezetimibe. Entrambi gli inibitori della PCSK9 hanno dimostrato riduzioni significative del LDL-C nei pazienti ad alto rischio CV (21-23) e rappresentano opzioni efficaci come terapie aggiuntive alle statine o come monoterapie in coloro che non sono in grado di tollerare le statine.

Evolocumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulinico G2 completamente umano, che fornisce un'ulteriore opzione di trattamento per i pazienti che non sono in grado di controllare il loro colesterolo alto nonostante le terapie attualmente disponibili; agisce bloccando la proteina PCSK9, che riduce il numero di recettori LDL nel fegato e, attraverso questa azione, ne riduce la capacità di rimuovere il colesterolo LDL dal sangue.

Lo studio clinico FOURIER ha recentemente dimostrato come un ulteriore abbassamento di LDL-C con evolocumab, se usato in aggiunta a statine a elevata o moderata intensità, possa ridurre l'incidenza di eventi CV in pazienti con ASCVD clinicamente evidente (24).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la costo-efficacia di evolocumab in aggiunta alla terapia standard con statine ed ezetimibe nel trattamento di pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) clinicamente evidente con livelli di LDL-C superiori a 100 mg/dL non controllati mediante le terapie ipolipemizzanti convenzionali.

## Metodi

### Struttura del modello

Il modello è stato sviluppato adattando al contesto nazionale un modello di costo-utilità precedentemente pubblicato in letteratura (13,25-31).

Al fine di tenere conto delle differenze nei rischi, nelle utilità e nei costi, il modello di Markov ha previsto i seguenti 11 stati di salute:

stati di salute acuti:

- infarto miocardico (Myocardial Infarction, MI): l'infarto miocardico rappresenta il principale endpoint influenzato dalle terapie ipolipemizzanti (Lipid-Lowering Therapies, LLTs); tale stato di salute copre il primo anno successivo all'evento (fino al 365° giorno successivo all'evento indice);

- ictus ischemico (Ischemic Stroke, IS): in questo stato di salute, che copre il primo anno successivo all'evento (fino al 365° giorno successivo all'evento indice), è stato incluso solo l'ictus ischemico, in quanto la riduzione del livello LDL-C mediante il trattamento con statine ha mostrato una riduzione significativa del rischio di ictus ischemico e un aumento non significativo degli ictus emorragici. Dal momento che è stato affermato che gli eventi clinici che non differiscono statisticamente possono essere trascurati (32), l'ictus emorragico in questo stato di salute non è stato incluso;
- MI 2+ e IS 2+: i pazienti passano a questi stati di salute dopo aver sperimentato due o più MI/IS consecutivi; a questi stati di salute è associato un rischio più elevato di eventi CV;
- altra ASCVD: comprende eventi CV meno gravi (malattia dell'arteria periferica (PAD), angina, attacco ischemico transitorio (TIA), stenosi carotidea, rivascolarizzazione elettiva);
- stati di salute post-evento:
  - post-MI e post-IS: rappresentano gli effetti ongoing di un evento CV dal secondo anno successivo all'evento (dal 366° giorno successivo all'evento indice in poi). Agli stati post-evento corrispondono rischi di ulteriori eventi CV e costi più bassi rispetto agli stati MI e IS (33,34);
  - post-MI 2+ e post-IS 2+: rappresentano gli effetti ongoing di un evento CV dal secondo anno dopo l'evento per quei pazienti che hanno avuto due o più MI o IS consecutivi. Come per gli stati acuti MI 2+ e IS 2+, a questi stati è associato un rischio di eventi CV più elevato;

mortalità:

- morte CV: morte per qualsiasi causa cardiovascolare;
- morte non CV: morte per altre cause.

Inoltre, al fine di attenuare la caratteristica del modello di Markov che, per sua natura, non conserva la memoria degli eventi precedenti, il modello ha incluso stati di salute compositi, vale a dire stati di salute caratterizzati da una combinazione di due o tre stati di salute post-evento. Trascurare la cronologia degli eventi CV comporterebbe la modellazione di scenari clinicamente non plausibili (per esempio, un paziente con storia di IS avrebbe un valore di utilità aumentato dopo aver sperimentato un infarto miocardico successivo e il passaggio al rispettivo stato di salute post-evento).

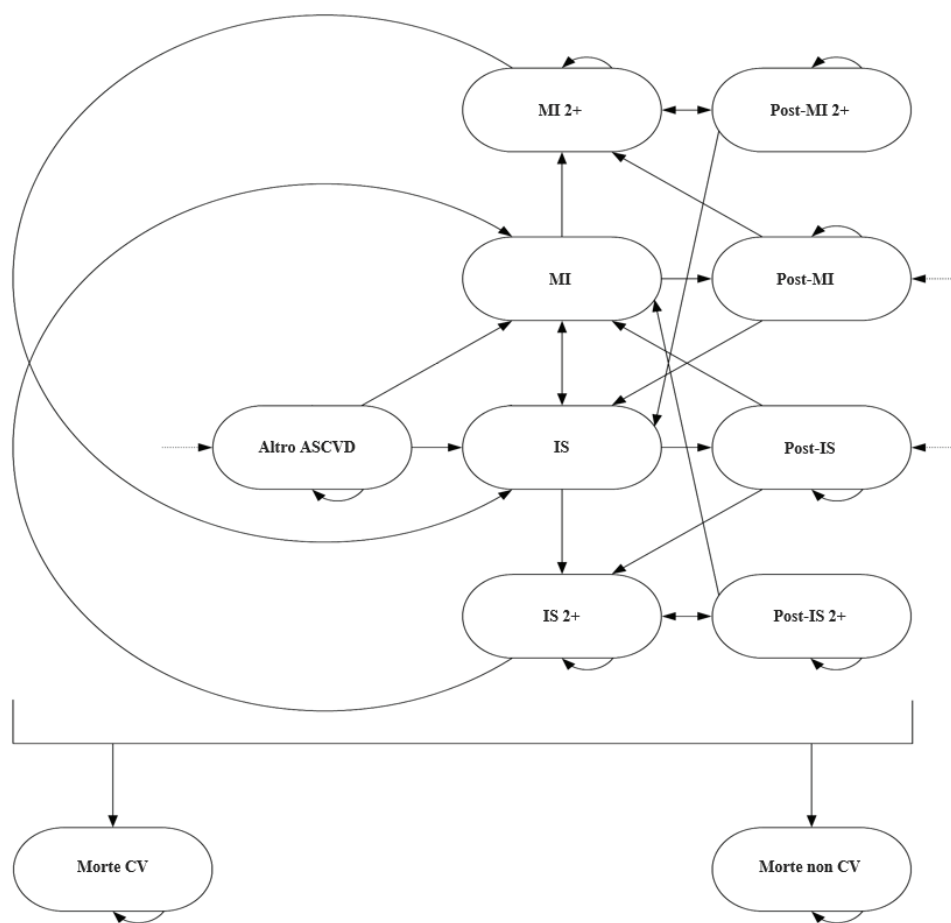
Relativamente agli stati di salute compositi, sono state formulate alcune ipotesi:

- il costo dello stato di salute composito è risultato caratterizzato dal costo massimo dei singoli stati di salute che lo compongono;
- l'utilità di uno stato di salute composito è stata definita considerando il valore più basso delle utilità associate ai singoli stati di salute;
- il tasso di eventi CV al baseline è stato aggiustato sulla base della cronologia degli eventi CV sperimentati.

La Figura 1 mostra una rappresentazione semplificata del modello (senza gli stati di salute compositi).

Il modello considera cicli della durata di un anno e questo risulta in linea con la durata del ciclo più spesso riportata





**Fig. 1** - Struttura del modello. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CV: cardiovascular disease; IS: ischemic stroke; MI: myocardial infarction; RV: revascularization.

nelle valutazioni economiche condotte sulle terapie ipolipemizzanti (20). Ciascun paziente durante l’anno può effettuare una sola transizione da uno stato all’altro, dunque non può sperimentare più di un evento CV all’anno. Tuttavia, non vi è alcun limite al numero di eventi che è possibile sperimentare nel corso della vita. Il tracciato di Markov è stato, inoltre, corretto a metà ciclo (Half-Cycle Correction) (35); si è considerato, dunque, che gli eventi CV che si verificano in qualsiasi ciclo annuale avvengano a metà anno.

Durante qualsiasi ciclo, a seguito di un evento CV, i pazienti possono transitare allo stato di salute post-evento corrispondente, a meno che non si verificano eventi CV uguali o diversi. I pazienti non possono tornare allo stato di salute “altra ASCVD” dopo un MI o un IS. La transizione a morte per evento CV e a morte per altre cause è possibile da ogni stato di salute.

**Popolazione e parametri epidemiologici**

La popolazione inclusa nell’analisi è costituita da pazienti a rischio molto elevato di eventi CV, quindi con un livello di LDL-C non controllato dalla dose massima tollerata di statine con o senza ezetimibe. Il controllo è definito come concentrazioni di LDL-C a digiuno  $\geq 100$  mg/dL.

Nello specifico, sono stati considerati due popolazioni e un sottogruppo:

- Recent MI: pazienti che hanno sperimentato un evento recente di infarto del miocardio nell’ultimo anno; tutti i pazienti appartenenti a questa popolazione entrano nel modello a partire dallo stato di salute “Recent MI”;
- Multiple events (popolazione con MI multipli): pazienti che hanno sperimentato più di un evento cardiovascolare tra quelli presenti nel modello di Markov precedentemente descritto. Tutti i pazienti appartenenti a questa popolazione entrano nel modello a partire dallo stato di salute “Post-MI 2+”, al fine di prendere in considerazione il maggior rischio a cui sono sottoposti i pazienti che hanno sperimentato eventi multipli;
- Multiple events con MI < 1 anno: pazienti che hanno sperimentato più di un evento cardiovascolare e un infarto del miocardio nell’ultimo anno. Al fine di considerare un aumento del rischio per i pazienti che hanno sperimentato più eventi, tutti i pazienti appartenenti a questa popolazione entrano nel modello a partire dallo stato di salute “Post-MI 2+”; a questi pazienti è stato applicato un tasso più alto al primo anno, al fine di considerare un rischio aumentato per l’anno successivo all’evento.

Nei pazienti con ipercolesterolemia, le Linee Guida raccomandano l’utilizzo di statine come terapia di prima linea; le statine possono essere somministrate in dosaggi variabili, secondo la gravità dell’ipercolesterolemia da cui è affetto il





paziente, fino alla dose massima tollerata (Maximally Tolerated Dose, MTD) (3,18). Per i pazienti ad alto rischio di eventi CV è raccomandata la prescrizione di statine ad alta intensità (19). La terapia con statine viene, dunque, definita terapia ipolipemizzante (LLT) di base, alla quale può essere aggiunta la terapia con evolocumab.

All'interno della presente analisi, tutti i pazienti ricevono statine in background. Secondo la distribuzione riportata da Sciattella et al., il 49,4% dei pazienti riceve statine ad alta intensità, mentre il rimanente 50,6% riceve statine da bassa a moderata intensità. Nell'analisi del caso base, la terapia standard è stata caratterizzata dalle statine con o senza ezetimibe, considerando che ezetimibe venga somministrato al 4,4% dei pazienti; nell'analisi di scenario, la terapia standard è stata caratterizzata dalle statine con ezetimibe, considerando, dunque, che ezetimibe venga somministrato al 100% dei pazienti (25) (Tab. I).

I dati epidemiologici inseriti nel modello sono stati selezionati in parte dalla letteratura, in particolare dal lavoro di Sciattella et al. (36), nel quale, attraverso un'analisi condotta sui database amministrativi della regione Marche e dell'ASL 2 della regione Umbria, è stata selezionata una popolazione con età compresa tra i 18 e gli 80 anni con uno o più ricoveri per sindrome coronarica acuta (SCA), ictus ischemico (IS)/attacco ischemico transitorio o malattia dell'arteria periferica (Peripheral Arterial Disease, PAD), che è stata dimessa tra il 2009 e il 2012 (Marche) o tra il 2011 e il 2014 (ASL Umbria 2).

Il modello considera un'età media pari a 67,1 anni e una proporzione di pazienti di sesso femminile pari al 28,5% (stime ottenute dal lavoro di Sciattella et al. (36)). Il livello medio di LDL-C presente nel lavoro di Sciattella et al. non

era applicabile alla popolazione oggetto di studio, in quanto prendeva in considerazione anche pazienti con un livello di LDL-C inferiore a 70 e compreso tra 70 e 100, con solo il 22,8% dei pazienti che presentava un livello di LDL-C superiore a 100. Il livello medio di LDL-C è stato, dunque, reperito in letteratura, in particolare dallo studio di Degli Esposti et al. (37), che riportava un livello medio di LDL-C pari a 123,6 mg/dL per i pazienti con LDL-C superiore a 100 mg/dL.

Per quanto riguarda il tasso annuale di ASCVD al baseline, al fine di considerare il maggior rischio associato al primo anno, il modello ha considerato diversi tassi per il primo anno e per gli anni successivi. Per la popolazione Recent MI, tali tassi sono stati stimati aggiustando le stime effettuate nel lavoro di Sciattella et al., al fine di includere la mortalità per evento CV; l'aggiustamento è stato effettuato considerando la mortalità per evento CV stimata nel lavoro di Lindh et al. per la coorte di pazienti con MI (30) e risultata pari al 42%. A seguito dell'aggiustamento, i tassi annuali di eventi cardiovascolari sono risultati pari al 24,2 per 100 anni-paziente il primo anno e pari al 5,9 per 100 anni-paziente per gli anni successivi (Tab. I) per una coorte di pazienti con età media pari a 68,4 e un livello medio di LDL-C pari a 123,61 mg/dL.

Relativamente alla popolazione Multiple events, i tassi di evento cardiovascolare maggiore al primo anno e per gli anni successivi sono stati ottenuti dal lavoro di Hagström et al. (38) e sono risultati rispettivamente pari al 47,1 per 100 anni-paziente e al 10,6 per 100 anni-paziente (Tab. I) per una coorte di pazienti con età media pari a 72,05 e un livello medio di LDL-C pari a 96,67 mg/dL. Il tasso più elevato e relativo al primo anno (47,1) è stato applicato solo al sottogruppo di pazienti con eventi multipli, uno dei quali avvenuto nell'ultimo anno.

**TABELLA I** - Parametri epidemiologici

|  | Recent MI, LDL-C > 100 | Multiple events, LDL-C > 100 | Fonte          |
|--|------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>Caratteristiche popolazione</b>                             |                        |                              |                |
| Età (media, anni)  | 67,1                   | 67,1                         | (36)           |
| Femmine  | 28,5%                  | 28,5%                        | (36)           |
| LDL-c (mg/dL) (media)  | 123,607                | 123,607                      | (37)           |
| <b>Definizione dello standard di cura</b>                      |                        |                              |                |
| Statine ad alta intensità                                      | 49,4%                  | 49,4%                        | (36)           |
| Statine a media intensità                                      | 50,6%                  | 50,6%                        | (36)           |
| Ezetimibe (caso base)  | 4,4%                   | 4,4%                         | (36)           |
| Ezetimibe (analisi di scenario)                                | 100%                   | 100%                         | Stima          |
| <b>Tasso di eventi cardiovascolari al baseline<sup>b</sup></b> |                        |                              |                |
| Tasso annuale per 100 anni-paziente (primo anno)               | 24,2                   | 47,1 <sup>a</sup>            | (30, 36), (38) |
| Tasso annuale per 100 anni-paziente (anni successivi)          | 5,94                   | 10,6                         | (30, 36), (38) |
| <b>Riduzione LDL-C</b>   |                        |                              |                |
| Evolocumab   | 59%                    | 59%                          | (24)           |

<sup>a</sup>Il tasso più elevato e relativo al primo anno è stato applicato solamente al sottogruppo di pazienti con Multiple events e MI nell'ultimo anno.

<sup>b</sup>Tassi di eventi cardiovascolari al baseline sono stati aggiustati per l'età e per il livello di LDL-C.

Le caratteristiche della popolazione oggetto di analisi sono riassunte nella Tabella I.

Il tasso annuo di eventi cardiovascolari è stato successivamente aggiustato per l'età e per il livello di LDL-C, utilizzando gli hazard ratios (HRs) riportati nella Tabella II e il rischio relativo (RR) per mmol/L di riduzione pari a 0,78 e ottenuto dalla CTTC (14). Per tenere conto del gradiente di rischio crescente generato dagli eventi cardiovascolari singoli e ricorrenti, il tasso di ASCVD aggiustato per età e livello di LDL-C è stato, inoltre, aggiustato per l'effetto della presenza di eventi cardiovascolari singoli o ricorrenti mediante gli hazard ratios riportati nella Tabella II.

**TABELLA II** - Hazard ratios (HRs) relativi a ciascun evento cardiovascolare

|                            | HR (64) |
|----------------------------|---------|
| MACE nell'ultimo anno      | 1,29    |
| 1 precedente MI            | 1,13    |
| 1 precedente IS            | 1,13    |
| 2+ precedenti MI           | 1,19    |
| 2+ precedenti IS           | 1,36    |
| Precedente MI e oASCVD     | 1,31    |
| Precedente IS e oASCVD     | 1,40    |
| Precedente MI e IS         | 1,94    |
| Precedente MI, IS e oASCVD | 1,94    |
| Età                        | 1,06    |

MACE: major adverse cardiovascular events.

### Mortalità

È stato considerato che la mortalità per cause diverse da malattia cardiovascolare sia la stessa di quella della popolazione generale (Tavole di mortalità nazionali anno 2019 (39)). La mortalità dovuta a malattia cardiovascolare è stata modellata separatamente come conseguenza di eventi CV incidenti, utilizzando la percentuale di decessi attribuibile a malattia cardiovascolare dai dati spagnoli (40) applicati alla mortalità della popolazione generale italiana per ottenere la mortalità per evento CV a livello nazionale.

### Riduzione degli eventi cardiovascolari

L'associazione tra la riduzione degli eventi CV e l'abbassamento dei livelli di LDL-C è stata dimostrata in numerosi studi (14,41,42); questo risultato è stato riscontrato sia per le statine (43,44) sia per le non-statine (15, 45-48). La recente dichiarazione di consenso dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) ha stabilito che il LDL-C non è semplicemente un biomarcatore di rischio aumentato ma un fattore causale nella fisiopatologia della CVD (6).

Le meta-analisi condotte dalla Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) (14) forniscono misure relative che sono espressione del cambiamento nei tassi di

eventi CV in relazione a una riduzione assoluta dei livelli di LDL-C.

Raggruppando i 26 studi condotti sulle statine (per un totale di 169.138 individui con un follow-up mediano di 4,9 anni), il rischio relativo per qualsiasi evento cardiovascolare maggiore (definito come morte per Coronary Heart Disease (CHD), MI non fatale, ictus, rivascolarizzazione) per 1 mmol/L di riduzione di LDL-C è risultato pari a 0,78 (IC al 95%: da 0,76 a 0,80) (14).

Per quanto riguarda la riduzione dei livelli di LDL-C, lo studio FOURIER condotto su 27.564 pazienti ha dimostrato che il trattamento con evolocumab ha comportato una riduzione significativamente maggiore del LDL-C rispetto al placebo e questa riduzione è stata mantenuta nel tempo (24). A 48 settimane, la riduzione percentuale media nei livelli di LDL-C con evolocumab, rispetto al placebo, è risultata pari al 59% (IC al 95%: dal 58% al 60%;  $p < 0,001$ ) (24). Allo stesso modo, nello studio di estensione randomizzato in aperto OSLER-1 (49) sono state osservate riduzioni sostenute di LDL-C a 5 anni dal trattamento con evolocumab, suggerendo, dunque, che gli effetti positivi di evolocumab persistono nel trattamento a lungo termine. A fronte di questo risultato, nel modello è stato dunque assunto che la riduzione del tasso di eventi CV e l'abbassamento del livello di LDL-C alla settimana 48 potessero rimanere costanti nell'orizzonte temporale considerato nel modello.

Dal momento che i risultati dello studio FOURIER (dopo aver tenuto conto della riduzione di LDL-C e della durata dello studio) risultano coerenti con i risultati degli studi CTTC, per le analisi del caso base sono stati considerati, per l'effetto del trattamento, i tassi osservati nelle meta-analisi condotte dalla CTTC (14).

La Tabella III illustra la riduzione degli eventi CV per 1 mmol/L di riduzione del livello di LDL-C.

**TABELLA III** - Riduzione eventi CV in relazione all'abbassamento dei livelli di LDL-C (per MMOL/L)

| Evento                | Riduzione evento CV | Fonte    |
|-----------------------|---------------------|----------|
| MI                    | 0.73                | (14, 65) |
| IS                    | 0.77                | (14, 65) |
| Morte cardiovascolare | 0.86                | (14, 65) |

### Valori di utilità

I valori di utilità associati a ciascuno stato di salute derivano da uno studio condotto nel Regno Unito (50), nel quale sono stati intervistati 200 pazienti che avevano avuto uno o più eventi di ictus, sindrome coronarica acuta (SCA) o insufficienza cardiaca. Attraverso le interviste ai pazienti, sono state stimate le utilità associate all'evento e al suo impatto immediato e le utilità associate al post evento. Nel presente studio, i valori associati all'evento acuto sono da intendersi come riferiti all'arco temporale che va dall'evento sino a un anno dopo (esattamente fino al 365° giorno dopo l'evento), mentre i valori associati al post evento si riferiscono al periodo dopo il primo anno dall'evento, dunque dal 366° giorno in poi.

Le utilità ottenute da Matza et al. (50) risultano coerenti con le utilità presenti in studi precedentemente pubblicati. Per esempio, un'utilità di 0,52 che rappresenta gli effetti post evento di un ictus moderato si trova approssimativamente nel mezzo dell'intervallo di utilità (0,12-0,81) per l'ictus moderato riportato in uno studio precedente (51).

In letteratura, non sono presenti dati di utilità riferiti al contesto italiano e, quindi, idonei alla nostra analisi, ma i dati presenti nello studio di Cesaro et al. (52) sull'impatto degli inibitori del PCSK9 sulla qualità di vita dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare sono coerenti con quelli di Matza et al.; il lavoro di Cesaro et al. ha stimato un'utilità associata all'evento cardiovascolare di 0,49 e un'utilità pari a 0,85 per il post evento. Tuttavia, i valori stimati facevano riferimento al paziente con evento cardiovascolare senza specificare quali eventi avessero sperimentato i pazienti, dunque le stime di Cesaro et al. sono state ricalibrate a partire da quelle presenti in Matza et al., al fine di ottenere un valore di utilità per l'infarto miocardico e un valore di utilità per l'ictus ischemico. Nella Tabella IV sono riportati i valori di utilità associati a ciascuno stato di salute.

### Costi

I costi degli eventi cardiovascolari impiegati nel modello sono riportati nella Tabella V. Per alcune voci di costo, è stata effettuata una stima relativa al contesto nazionale a partire dal lavoro di Sciattella et al.; in particolare, il costo associato allo stato IS è stato ottenuto considerando la somma del costo dell'ictus ischemico e del costo relativo al primo anno successivo all'evento indice; il costo associato allo stato MI è stato ottenuto considerando la somma del costo dell'evento indice e del costo dell'anno successivo associato ad ACS, mentre il costo associato allo stato other ASCVD è stato ottenuto

**TABELLA IV - Valori di utilità**

| Evento                 | Utilità | Fonte                                |
|------------------------|---------|--------------------------------------|
| MI                     | 0,66    | (50, 52)                             |
| IS                     | 0,32    | (50, 52)                             |
| Post-MI                | 0,82    | (50)                                 |
| Post-IS                | 0,52    | (50)                                 |
| oASCVD                 | 0,82    | Assunto uguale allo stato di Post-MI |
| Post-IS+Post-MI        | 0,52    | Assunto uguale allo stato Post-IS    |
| oASCVD+Post-MI         | 0,82    | Assunto uguale allo stato Post-MI    |
| oASCVD+Post-IS         | 0,52    | Assunto uguale allo stato Post-IS    |
| oASCVD+Post-IS+Post-MI | 0,52    | Assunto uguale allo stato Post-IS    |
| MI+Post-IS             | 0,66    | Assunto uguale allo stato MI         |
| IS+Post-MI             | 0,32    | Assunto uguale allo stato IS         |
| MI+oASCVD              | 0,66    | Assunto uguale allo stato MI         |
| IS+oASCVD              | 0,32    | Assunto uguale allo stato IS         |
| MI2+                   | 0,66    | Assunto uguale allo stato MI         |
| Post-MI2+              | 0,82    | Assunto uguale allo stato Post-MI    |
| IS2+                   | 0,32    | Assunto uguale allo stato IS         |
| Post-IS2+              | 0,52    | Assunto uguale allo stato Post-IS    |
| MI+Post-IS+oASCVD      | 0,66    | Assunto uguale allo stato MI         |
| Post-MI+IS+oASCVD      | 0,32    | Assunto uguale allo stato IS         |

considerando il costo relativo all'anno successivo all'evento indice stimato per la PAD.

Per gli stati di salute post MI e post IS è stato, invece, considerato il costo relativo al secondo anno dopo l'evento indice, inteso come costo dal 366° giorno dopo l'evento.

**TABELLA V - Costo degli eventi cardiovascolari**

| Stato di salute        | Costo    | Note   | Fonte     |
|------------------------|----------|--|-----------|
| MI                     | € 14.005 | Costo ACS da Sciattella et al. (evento indice + 1 anno dopo evento indice) |           |
| IS                     | € 8.178  | Costo IS da Sciattella et al. (evento indice + 1 anno dopo evento indice)  |           |
| Post-MI                | € 3.470  | Costo ACS da Sciattella et al. (2° anno dopo evento indice)                | (36)      |
| Post-IS                | € 3.377  | Costo IS da Sciattella et al. (2° anno dopo evento indice)                 |           |
| oASCVD                 | € 4.726  | Costo PAD da Sciattella et al. 2019 (2° anno dopo evento indice)           |           |
| MI2+                   | € 14.005 | Stimato uguale a MI  | Stima     |
| IS2+                   | € 8.178  | Stimato uguale a IS  |           |
| Post-MI2+              | € 3.470  | Stimato uguale a post-MI   | Stima     |
| Post-IS2+              | € 3.377  | Stimato uguale a post-IS   |           |
| Post-IS+Post-MI        | € 3.470  | Calcolato considerando il costo massimo tra post-MI e post-IS              |           |
| oASCVD+Post-MI         | € 4.726  | Calcolato considerando il costo massimo tra oASCVD e post-MI               | Calcolato |
| oASCVD+Post-IS         | € 4.726  | Calcolato considerando il costo massimo tra oASCVD e post-IS               |           |
| oASCVD+Post-IS+Post-MI | € 4.726  | Calcolato considerando il costo massimo tra oASCVD, post-IS e post-MI      |           |
| Morte cardiovascolare  | € 4.018  | DRG 123 Malattia cardiovascolare con infarto miocardico acuto, morti       | DRG       |

Per le rimanenti voci di costo è stata effettuata un'analisi del database amministrativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) della regione Marche e dell'ASL 2 della regione Umbria, selezionando la stessa popolazione considerata in Sciattella et al., quindi pazienti con età compresa tra i 18 e gli 80 anni, con uno o più ricoveri per sindrome coronarica acuta (SCA), ictus ischemico (IS)/attacco ischemico transitorio o malattia dell'arteria periferica (PAD), che sono stati dimessi tra il 2009 e il 2012 (Marche) o tra il 2011 e il 2014 (Umbria 2), al fine di ottenere, anche in questo caso, dati relativi al contesto nazionale.

Allo stato Morte è stato associato il costo relativo al DRG 123 (malattia cardiovascolare con infarto miocardico acuto, morti).

Infine, il costo degli stati di salute compositi è stato calcolato come media tra i costi riferiti a ciascun singolo stato.

I costi relativi ai trattamenti sono stati stimati attraverso le liste di trasparenza e rimborsabilità AIFA al 15.05.2018 (53) e attraverso Farmadati Italia (54); i prezzi dei trattamenti considerati nell'analisi risultano al netto delle riduzioni di legge e al netto degli sconti confidenziali. Nella Tabella VI è riportato il costo annuo per paziente trattato con evolocumab, con ezetimibe e con le statine (da bassa a moderata intensità e alta intensità).

**TABELLA VI** - Costo dei trattamenti

| Trattamento                           | Costo annuo | Fonte   |
|---------------------------------------|-------------|---|
| Evolocumab                            | € 5.100,00  |   |
| Ezetimibe                             | € 257,45    | (53) (54) A cui viene applicato uno sconto nascosto concordato con AIFA |
| Statine alta intensità                | € 133,99    |   |
| Statine da bassa a moderata intensità | € 110,44    |   |

### Analisi economica

L'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN); non sono stati inclusi i costi indiretti, in quanto l'età media della popolazione considerata ai fini dell'analisi è pari a 67 anni (36), dunque superiore all'età pensionabile. Dal momento che l'ipercolesterolemia è una condizione cronica, al fine di cogliere pienamente l'impatto dei decessi per eventi CV e le conseguenze a lungo termine di eventi CV non fatali, costi e outcome sono stati valutati considerando un orizzonte temporale lifetime a partire dall'età media della popolazione. Sia i costi che gli outcome sono stati scontati a un tasso del 3% annuo, come comunemente considerato in analisi di questo genere (55).

All'interno del modello, la durata del trattamento è stata considerata lifetime, mentre i tassi di persistenza della terapia con evolocumab nel tempo sono stati basati su quelli osservati nello studio clinico FOURIER per i primi 3 anni di follow-up (24).

### Analisi di sensibilità

Al fine di considerare la variabilità intrinseca dei dati utilizzati nel modello, è stata condotta un'analisi di sensibilità

deterministica a una via (One-way Deterministic Sensitivity Analysis, DSA), con la quale viene fatto variare un parametro di input alla volta in funzione della variabilità presente in letteratura o, laddove non disponibile, stabilita dagli autori, al fine di valutare l'impatto di ciascun parametro sui risultati dell'analisi. Per i parametri per i quali non fosse presente in letteratura una misura della variabilità, è stata considerata una variabilità del 10%. I risultati della DSA sono stati rappresentati mediante il grafico tornado.

È stata, inoltre, condotta un'analisi di sensitività probabilistica (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA), nella quale, a differenza della DSA, tutti i parametri di input vengono fatti variare contemporaneamente. Infine, sono state condotte 1.000 simulazioni Montecarlo, al fine di generare la curva di accettabilità di costo-efficacia (Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC), la quale esprime la probabilità di costo-efficacia di evolocumab (rispetto alla SoC) in base alla disponibilità a pagare del SSN. Le simulazioni effettuate sono rappresentate nel piano di costo-efficacia. L'analisi ha tenuto conto di una soglia di disponibilità a pagare pari a € 40.000 (55) e del seguente intervallo di confidenza relativamente alle probabilità di costo-efficacia: (2,5%, 97,5%).

Sono state, inoltre, condotte delle analisi di scenario per il confronto di evolocumab con le statine ed ezetimibe.

### Risultati

In entrambe le popolazioni considerate nell'analisi del caso base, il trattamento con evolocumab in aggiunta allo standard di cura rispetto alla Standard of Care con statine con o senza ezetimibe ha comportato un incremento dei costi (pari a € 38.277 per la popolazione Recent MI e pari a € 33.432 per la popolazione Multiple events) e dei QALYs (pari a 0,97 QALYs per la popolazione Recent MI e pari a 0,94 QALYs per la popolazione Multiple events); tali incrementi hanno restituito un valore dell'ICER pari a € 39.547 per la popolazione Recent MI (Tab. VII) e pari a € 35.744 per la popolazione Multiple events (Tab. VIII).

**TABELLA VII** - Risultati di costo-efficacia di evolocumab in aggiunta alla terapia standard con statine con o senza ezetimibe rispetto allo standard di cura (recent MI)

|                     | SoC [A] | Evolocumab + SoC [B] | Differenza [ $\Delta = B - A$ ] | ICER     |
|---------------------|---------|----------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Costi totali</b> |         |                      | € 38.277                        | –        |
| <b>QALYs</b>        | 6,58    | 7,55                 | 0,97                            | € 39.547 |

**TABELLA VIII** - Risultati di costo-efficacia di evolocumab in aggiunta alla terapia standard con statine con o senza ezetimibe rispetto allo standard di cura (multiple events)

|                     | SoC [A] | Evolocumab + SoC [B] | Differenza [ $\Delta = B - A$ ] | ICER     |
|---------------------|---------|----------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Costi totali</b> |         |                      | € 33.432                        |          |
| <b>QALYs</b>        | 5,65    | 6,58                 | 0,94                            | € 35.744 |

Considerando il sottogruppo della popolazione Multiple events costituito dai pazienti che hanno sperimentato un infarto miocardico nell'ultimo anno, l'analisi ha restituito un ICER pari a € 29.949 (Tab. IX), dunque più basso rispetto alla popolazione di cui il sottogruppo fa parte, in quanto corrispondente a un minore incremento dei costi (€ 31.322) e a un maggiore incremento dei QALYs (+1,05).

**TABELLA IX** - Risultati di costo-efficacia di evolocumab in aggiunta alla terapia standard con statine con o senza ezetimibe rispetto allo standard di cura (multiple events con MI < 1 anno)

|                     | SoC [A] | Evolocumab + SoC [B] | Differenza [Δ = B-A] | ICER     |
|---------------------|---------|----------------------|----------------------|----------|
| <b>Costi totali</b> |         |                      | € 31.322             |          |
| <b>QALYs</b>        | 4,97    | 6,01                 | 1,05                 | € 29.949 |

La Tabella X riporta i risultati delle analisi di scenario condotte per la valutazione dell'analisi di costo-efficacia di evolocumab in aggiunta a statine ed ezetimibe. Anche in questo caso, tutti i valori di ICER stimati sono risultati al di sotto della soglia di disponibilità a pagare pari a € 40.000, con il sottogruppo della popolazione Multiple events costituito dai pazienti che hanno sperimentato un infarto miocardico nell'ultimo anno a cui corrisponde il valore di ICER più basso.

**TABELLA X** - Analisi di scenario: risultati di costo-efficacia di evolocumab in aggiunta alle statine ed ezetimibe

|                      | Recent MI | Multiple events | Multiple events (MI <1 anno) |
|----------------------|-----------|-----------------|------------------------------|
| <b>ICER per QALY</b> | € 39.781  | € 35.986        | € 30.190                     |

Osservando i risultati dell'analisi di sensibilità deterministica condotta per ciascuna popolazione oggetto di analisi (Fig. 2), è possibile osservare come il parametro che maggiormente è risultato impattare sui risultati sia stato caratterizzato dall'effetto della riduzione dei livelli di LDL-C, ottenuta grazie al trattamento con evolocumab, sui tassi di IS per le popolazioni Recent MI e Multiple events MI < 1 anno e dall'utilità associata allo stato di salute Post-MI per la popolazione Multiple events.

La curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC) generata dall'analisi di sensibilità probabilistica mostra come, considerando una soglia di disponibilità a pagare pari a € 40.000, la probabilità di costo-efficacia di evolocumab in aggiunta alla terapia standard con o senza ezetimibe sia risultata pari a circa il 51%, l'84% e il 99% rispettivamente per la popolazione Recent MI, Multiple events e Multiple events MI < 1 anno (Fig. 3).

Considerando una probabilità del 95% di essere costo-efficaci, la disponibilità a pagare si stima in un range pari a circa € 33.600-49.600, € 30.400-44.800 ed € 25.600-36.800 rispettivamente per la popolazione Recent MI, Multiple events e Multiple events MI < 1 anno.

## Discussione

A seguito della notifica di esistenza di una correlazione positiva tra elevato livello di colesterolo e malattie cardiovascolari, la riduzione del livello di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare ha dimostrato di essere un'importante strategia terapeutica al fine di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (56).

Accanto alle modifiche dello stile di vita e delle abitudini alimentari, sono molteplici i farmaci mirati al raggiungimento di livelli inferiori di LDL-C nella prevenzione sia primaria che secondaria, come le statine e i sequestranti degli acidi biliari (57-59).

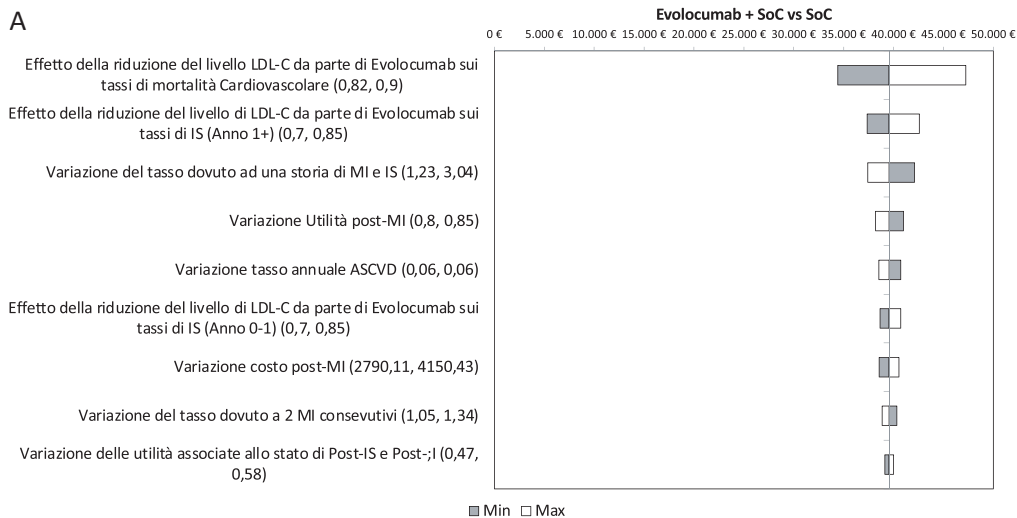
L'efficacia delle statine nel ridurre il livello di LDL-C risulta spesso incompiuta, a causa della mancata aderenza al trattamento, fattore che contribuisce a interrompere la terapia (60,61).

La non aderenza a seguito della terapia con le statine risulta indotta da molteplici fattori, tra cui i più rilevanti risultano essere caratterizzati dalle preoccupazioni circa gli eventi avversi associati al farmaco, l'intolleranza alle statine e la presenza di insufficienza cardiaca e di emodialisi renale (60). Gli inibitori del PCSK9 rappresentano una nuova opportunità per i pazienti per i quali il livello di LDL-C non risulta adeguatamente controllato mediante la terapia con statine alla dose massimamente tollerata. In questo studio, si è tentato di adattare al contesto nazionale un modello economico precedentemente pubblicato (13, 25-31), basato sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari associata a evolocumab, emersa dallo studio clinico FOURIER, al fine di indagare la costo-efficacia di evolocumab in pazienti con ASCVD clinicamente evidente nel contesto italiano. L'ICER stimato per evolocumab in aggiunta alla terapia standard per le popolazioni Recent MI, Multiple events e Multiple events MI < 1 anno è risultato inferiore rispetto a una soglia di accettabilità di costo-efficacia pari a € 40.000 (rispettivamente pari a € 39.547, a € 35.744 e a € 29.949, quando la terapia standard risulta caratterizzata da statine con o senza ezetimibe, e pari a € 39.781, a € 35.986 e a € 30.190, quando la terapia standard risulta caratterizzata da statine con ezetimibe). Considerando una soglia di accettabilità di costo-efficacia pari a € 40.000 e sulla base delle considerazioni effettuate all'interno del modello, evolocumab in aggiunta alla terapia standard è risultato un'opzione di trattamento costo-efficace in tutte le popolazioni di pazienti considerate sia rispetto alla terapia standard con statine sia rispetto alla terapia standard con statine ed ezetimibe.

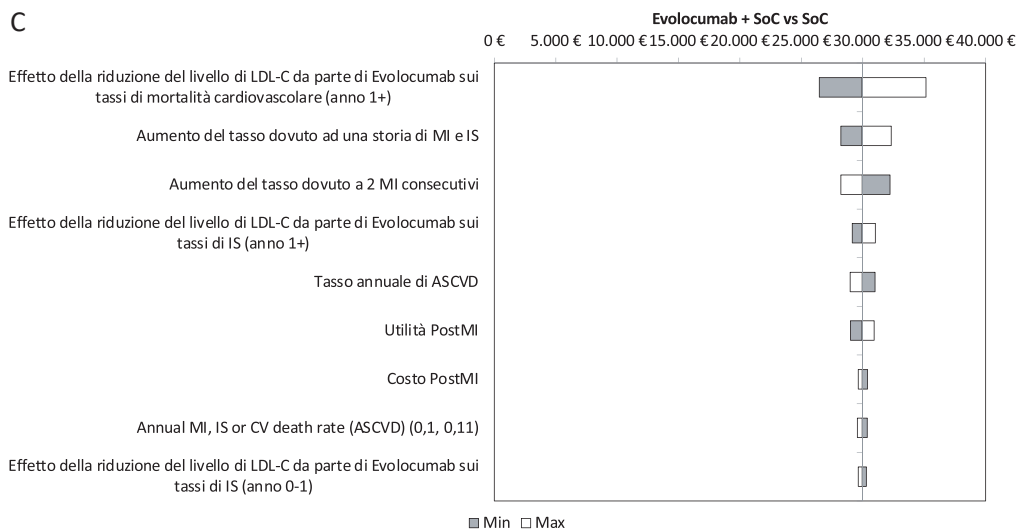
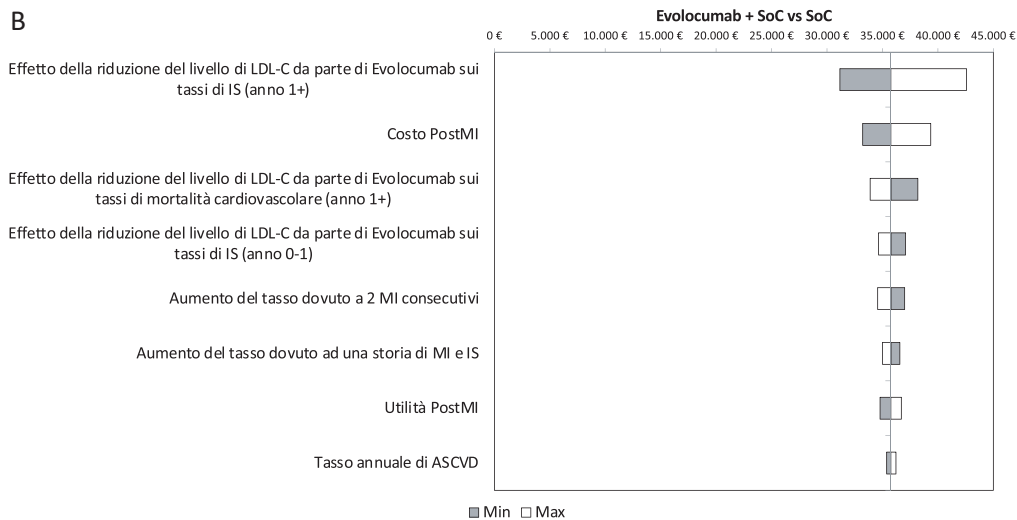
Una recente revisione pubblicata nel 2018 che aveva tra gli obiettivi quello di valutare anche il rapporto costo-efficacia di evolocumab in pazienti adulti ad alto rischio cardiovascolare in diversi Paesi europei e negli Stati Uniti ha fatto emergere come le stime di ICER emerse nelle analisi effettuate nei vari Paesi europei risultino un po' borderline rispetto alle soglie di disponibilità a pagare stabilite in ciascun Paese (60).

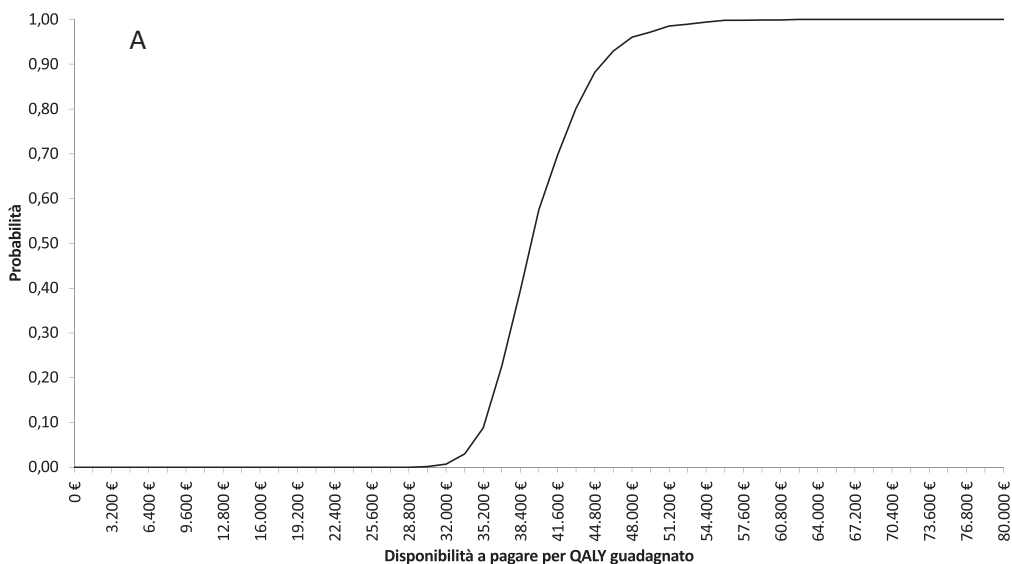
Per la Spagna, l'analisi condotta da Villa et al. (26) ha fatto emergere come evolocumab in associazione con lo standard di cura possa rappresentare un'opzione costo-efficace



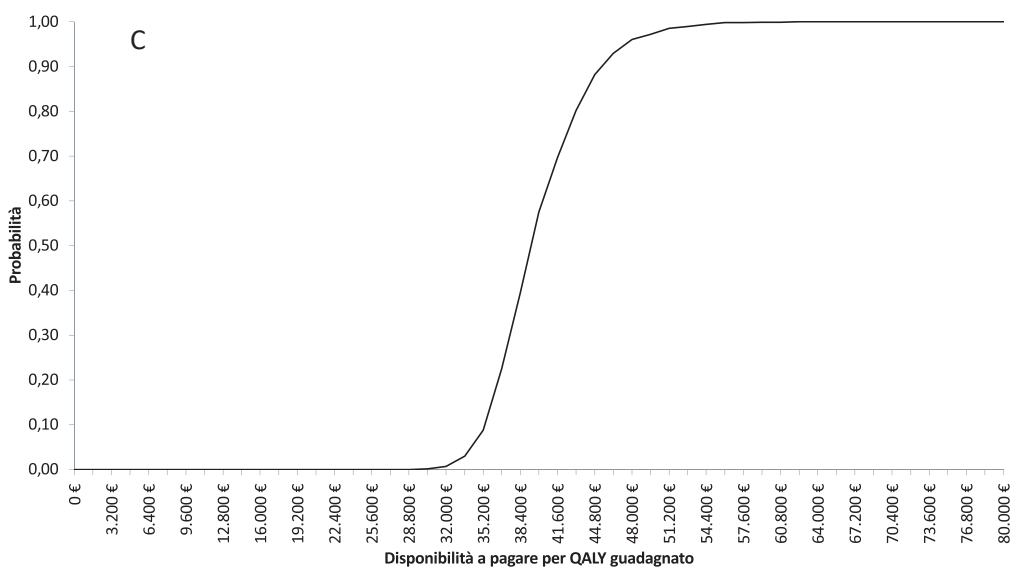
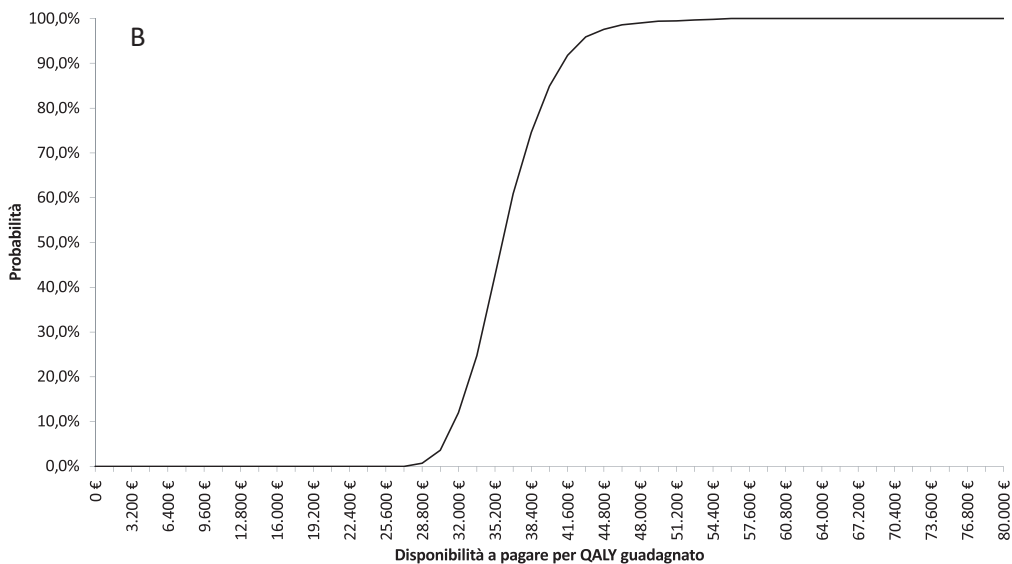


**Fig. 2** - Grafico tornado. Popolazioni Recent MI (A), Multiple events (B), Multiple events MI < 1 anno (C).





**Fig. 3** - Curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC). Popolazioni Recent MI (A), Multiple events (B), Multiple events MI < 1 anno (C).



rispetto allo standard di cura quando impiegato nella prevenzione secondaria di pazienti ad alto rischio cardiovascolare; anche in questo caso, il valore stimato dell'ICER era risultato pari a € 45.340 euro, quindi leggermente al di sopra delle soglie di accettabilità di costo-efficacia presenti in Spagna (€ 30.000-45.000).

I risultati di questo studio devono essere interpretati considerando il contesto dei dati di input e le ipotesi impiegate per la modellazione. Gli esiti clinici emersi dallo studio FOURIER erano limitati a un follow-up mediano di 26 mesi, mentre le previsioni di questo modello si basano sul presupposto che i benefici clinici si estendono oltre tale follow-up. Se i livelli di persistenza e di aderenza alla terapia con evolocumab nella pratica clinica differiscono da quelli dello studio FOURIER, questo, ovviamente, potrà avere un impatto sui costi e sull'efficacia di evolocumab. I risultati di questa analisi risultano applicabili solo per i pazienti con ASCVD accertata a livello nazionale e non sono generalizzabili a popolazioni con un rischio di eventi cardiovascolari inferiore o a pazienti al di fuori del contesto nazionale.

Alcune informazioni impiegate ai fini dell'implementazione del modello provengono da studi europei, in quanto, a livello nazionale, non risultavano disponibili (mortalità per evento CV (30), tassi di evento cardiovascolare maggiore al primo anno e per gli anni successivi per la popolazione Multiple events (38), percentuale di decessi attribuibile a malattia cardiovascolare (40), alcuni valori di utilità associati agli stati di salute (50)).

Infine, non esistono, a oggi, valori ufficiali di willingness to pay per QALY guadagnato in Italia. Questo fattore limita la possibilità di individuare le alternative maggiormente costo-efficaci nel contesto nazionale. Tuttavia, alcuni studi propongono valori soglia pari a € 40.000 per QALY (55,62,63), in linea con quanto proposto in altri Paesi.

## Conclusioni

Evolocumab ha dimostrato di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari in pazienti con ASVCD clinicamente evidente attraverso l'abbassamento costante e durevole dei livelli di LDL-C. L'analisi ha mostrato come, sulla base di tutte le considerazioni effettuate all'interno del modello, evolocumab, in aggiunta alla terapia standard per le popolazioni Recent MI, Multiple events e Multiple events MI < 1 anno, possa risultare un'opzione di trattamento costo-efficace sia rispetto alla terapia standard con statine sia rispetto alla terapia standard con statine ed ezetimibe.

## Disclosures

Conflict of interest: AM, CB, MAR and FSM have no conflict of interest. EA, LM, FS are employees of AMGEN.

Financial support: This paper was supported by an unrestricted grant from AMGEN Italy.

## Bibliografia

- Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN. Hypercholesterolaemia and its management. *BMJ*. 2008;337(aug21 1):a993. [CrossRef PubMed](#)
- Roth GA, Fihn SD, Mokdad AH, Aekplakorn W, Hasegawa T, Lim SS. High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. *Bull World Health Organ*. 2011;89(2):92-101. [CrossRef PubMed](#)
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. [CrossRef PubMed](#)
- Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2245-2255. [PubMed](#)
- Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172. [CrossRef PubMed](#)
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. [CrossRef PubMed](#)
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. [CrossRef PubMed](#)
- Davis KL, Meyers J, Zhao Z, McCollam PL, Murakami M. High-Risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease in a Real-World Employed Japanese Population: Prevalence, Cardiovascular Event Rates, and Costs. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(12):1287-1304. [CrossRef PubMed](#)
- Henk HJ, Paoli CJ, Gandra SR. A Retrospective Study to Examine Healthcare Costs Related to Cardiovascular Events in Individuals with Hyperlipidemia. *Adv Ther*. 2015;32(11):1104-1116. [CrossRef PubMed](#)
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-1170. [CrossRef PubMed](#)
- Punekar RS, Fox KM, Richhariya A, et al. Burden of First and Recurrent Cardiovascular Events Among Patients With Hyperlipidemia. *Clin Cardiol*. 2015;38(8):483-491. [CrossRef PubMed](#)
- Hallberg S, Gandra SR, Fox KM, et al. Healthcare costs associated with cardiovascular events in patients with hyperlipidemia or prior cardiovascular events: estimates from Swedish population-based register data. *Eur J Health Econ*. 2016;17(5):591-601. [CrossRef PubMed](#)
- Toth PP, Danese M, Villa G, et al. Estimated burden of cardiovascular disease and value-based price range for evolocumab in a high-risk, secondary-prevention population in the US payer context. *J Med Econ*. 2017;20(6):555-564. [CrossRef PubMed](#)
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. [CrossRef PubMed](#)
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397. [CrossRef PubMed](#)
- Zetia US Prescribing information. May 16, 2015; [Online](#) (Accessed July 2021)



17. Merck Sharp and Dohme Limited. *Ezetrol 10 mg Tablets. Summary of product characteristics 2012*. May 16, 2017; [Online](#). (Accessed July 2021)
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25)(suppl 2):S1-S45. [CrossRef PubMed](#)
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. [CrossRef PubMed](#)
20. Wei CY, Quek RGW, Villa G, et al. A systematic review of cardiovascular outcomes-based cost-effectiveness analyses of lipid-lowering therapies. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(3):297-318. [CrossRef PubMed](#)
21. Peng W, Qiang F, Peng W, et al. Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;222:119-129. [CrossRef PubMed](#)
22. Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1412-1443. [CrossRef PubMed](#)
23. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):40-51. [CrossRef PubMed](#)
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J*. 2016;173:94-101. [CrossRef PubMed](#)
25. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, et al. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol*. 2016;39(6):313-320. [CrossRef PubMed](#)
26. Villa G, Lothgren M, Kutikova L, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. *Clin Ther*. 2017;39(4):771-786.e3. [CrossRef PubMed](#)
27. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1069-1078. [CrossRef PubMed](#)
28. Borissov B, Urbich M, Georgieva B, Tsenov S, Villa G. Cost-effectiveness of evolocumab in treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia in Bulgaria: measuring health benefit by effectively treated patient-years. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5(1):1412753. [CrossRef PubMed](#)
29. Fonarow GC, van Hout B, Villa G, Arellano J, Lindgren P. Updated Cost-effectiveness Analysis of Evolocumab in Patients With Very High-risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):691-695. [CrossRef PubMed](#)
30. Lindh M, Banefelt J, Fox KM, et al. Cardiovascular event rates in a high atherosclerotic cardiovascular disease risk population: estimates from Swedish population-based register data. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(3):225-232. [CrossRef PubMed](#)
31. Landmesser U, Lindgren P, Hagström E, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition with evolocumab in patients with a history of myocardial infarction in Sweden. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;qcaa072. [CrossRef PubMed](#)
32. Nuijten MJ, Pronk MH, Brorens MJ, et al. Reporting format for economic evaluation. Part II: focus on modelling studies. *PharmacoEconomics*. 1998;14(3):259-268. [CrossRef PubMed](#)
33. Ara R, Basarir H, Ward SE. Principles of health economic evaluations of lipid-lowering strategies. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):271-281. [CrossRef PubMed](#)
34. Ara R and Brazier J. *Health related quality of life by age, gender and history of cardiovascular disease: results from the Health Survey for England. HEDS Discussion Paper*. (2017). [Online](#).
35. Gray AM. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*. Oxford. Oxford University Press; 2010.
36. Sciattella P, et al. Rehospitalization due to Cardiovascular Events in Secondary Prevention Patients Treated with Lipid-Lowering Therapies in Italy. In: *ISPOR Europe*. Denmark: Copenhagen; 2019. [CrossRef](#)
37. Degli Esposti et al. Ipercolesterolemie familiari e pazienti a rischio cardiovascolare molto alto: analisi dei Real World Data. *GIHTAD*; 2016;9:2. [Online](#) (Accessed July 2021)
38. Hagström E et al., Rates of major cardiovascular events in patients with a history of myocardial infarction and additional cardiovascular risk factors: evidence from a Swedish nationwide register-based study. *Value in Health*, 23, S488–S489. [CrossRef](#)
39. ISTAT. *Tavole di mortalità 2019*. [Online](#). (Accessed July 2021)
40. Instituto Nacional de Estadística. *Tablas de mortalidad. Madrid; 2015*. [Online](#) (Accessed July 2021)
41. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-1435. [CrossRef PubMed](#)
42. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308(6925):367-372. [CrossRef PubMed](#)
43. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97(10):946-952. [CrossRef PubMed](#)
44. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1855-1862. [CrossRef PubMed](#)
45. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561. [CrossRef PubMed](#)
46. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990;323(14):946-955. [CrossRef PubMed](#)
47. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-1245. [CrossRef PubMed](#)
48. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2144-2153. [CrossRef PubMed](#)
49. Koren, MJ et al., Final report of the OSLER-1 study. Long-term evolocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019;74(17): 2132–2146. [CrossRef](#)
50. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, et al. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res*. 2015;15(1):173. [CrossRef PubMed](#)



51. Tengs TO, Yu M, Luistro E. Health-related quality of life after stroke a comprehensive review. *Stroke*. 2001;32(4):964-972. [CrossRef PubMed](#)
52. Cesaro A, Gragnano F, Fimiani F, et al. Impact of PCSK9 inhibitors on the quality of life of patients at high cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(5):556-558. [CrossRef PubMed](#)
53. AIFA. *Liste di trasparenza*. 2018; [Online](#).
54. Farmadati Italia S.R.L. 2018; [Online](#).
55. Associazione Italiana Economia Sanitaria (AIES). Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche Sanitarie*. 2009;10(2):91-99.
56. Henry CA, Lyon RA, Ling H. Clinical efficacy and safety of evolocumab for low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:163-169. [PubMed](#)
57. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016;76(12):1175-1190. [CrossRef PubMed](#)
58. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67. [CrossRef PubMed](#)
59. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338(jun30 1):b2376. [CrossRef PubMed](#)
60. Janković SM, Tešić D, Anđelković J, Kostić M. Profile of evolocumab and its cost-effectiveness in patients with high cardiovascular risk: literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(5):461-474. [CrossRef PubMed](#)
61. Kiortsis DN, Giral P, Bruckert E, Turpin G. Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25(6):445-451. [CrossRef PubMed](#)
62. Mennini FS, Bianic F, Baio G, et al. Estimating The Cost-Effectiveness Profile Of A Vaccination Programme With A Nine-Valent Hpv Vaccine In Italy. *Value Health*. 2015;18(7):A457. [CrossRef](#)
63. Mennini FS, Costa S, Favato G, Picardo M. Anti-HPV vaccination: a review of recent economic data for Italy. *Vaccine*. 2009;27(suppl 1):A54-A61. [CrossRef PubMed](#)
64. Danese MD, Permberton-Ross P, Catterick D, Villa G. Estimation of the increased risk associated with recurrent events or polyvascular atherosclerotic cardiovascular disease in the United Kingdom. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;28(3):335-343. [CrossRef PubMed](#)
65. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35. [CrossRef PubMed](#)





# Global & Regional Health Technology Assessment

[www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

ISSN 2283-5733

**ABOUTSCIENCE**