

Volume 9 | Number 1 | January-December 2022

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

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
Patrizia Berto - Milan, Italy
Pier Luigi Canonico - Novara, Italy
David Cantatero-Prieto - Santander, Spain
Americo Cicchetti - Rome, Italy
Indalecio Corugedo de las Cuevas - Madrid, Spain
Gian Luca Di Tanna - Sydney, Australia
Giovanni Fattore - Milan, Italy
Christopher Fawsitt - Bristol, UK
Brenda Gannon - St Lucia, Australia
Jordi Gol-Freixa - Madrid, Spain
Sergio Iannazzo - Geneva, Switzerland
Cynthia Iglesias - York, UK
Carlo Lazzaro - 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 - Milan, Italy
Franco Perrone - Napoli, Italy
Carlos Polanco-Sanchez - Madrid, Spain
Lorenzo Pradelli - Turin, Italy
Matteo Ruggeri - Rome, Italy
Pierluigi Russo - Rome, Italy
Giovanna Scroccaro - Padova, Italy
Rosanna Tarricone - Milan, Italy
Olivia Wu - Glasgow, UK

Founding Editor

Carlo Lucioni - Milan, Italy

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

Supplements, reprints and commercial enquiries
Lucia Steele - email: lucia.steele@aboutscience.eu

Publication data
eISSN: 2283-5733
Continuous publication
Vol. 9 was published in 2022
Reg. Trib. Milano, 268 - 18/7/2014

- 1** Use of a maturity model for facilitating the introduction of CAR T-cell therapy—Results of the START CAR-T project
Stefania Bramanti, Matteo Carrabba, Alice Di Rocco, Elena Fabris, Luca Gastaldi, Paolo Locatelli, Maria Chiara Tis
- 9** Cost analysis of extended half-life recombinant factor IX products in the treatment of haemophilia B in Italy: an update
Andrea Aiello, Maria E. Mancuso, Serena Leone, Letizia Rossi, Lorenzo Cioni, Cristina Teruzzi
- 14** A multicriteria decision analysis (MCDA) applied to three long-term prophylactic treatments for hereditary angioedema in Spain
Néboa Zozaya, Teresa Caballero, Teresa González-Quevedo, Pedro Gamboa Setien, M. Ángeles González, Ramón Jódar, José Luis Poveda-Andrés, Encarna Guillén-Navarro, Agustín Rivero Cuadrado, Álvaro Hidalgo-Vega
- 22** Budget Impact Analysis of afatinib for first-line treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients with uncommon EGFR mutations
Giuseppe Pompilio, Alessandro Morabito, Diego L. Cortinovis, Davide Integlia
- 30** Erratum in: Cost per responder for upadacitinib vs abatacept in patients with moderate-to-severe Rheumatoid Arthritis in Italy
- 31** How reliable are ICER's results published in current pharmacoeconomic literature? The controversial issue of price confidentiality
Pierluigi Russo
- 36** Distribution methods of ostomy and incontinence aids in the Italian healthcare setting: an evaluation questionnaire and social burden of direct distribution
Filippo Rumi, Francesca Orsini, Vincenzo Falabella, Pier Raffaele Spena, Americo Cicchetti
- 45** Cost-utility analysis of ceftolozane/tazobactam vs meropenem in patients with hospital-acquired pneumonia (HABP) or ventilator-associated pneumonia (VABP)
Francesco Saverio Mennini, Martina Paoletti, Chiara Bini, Andrea Marcellusi, Marco Falcone, Massimo Andreoni
- 58** Introduction of the telemonitoring device Turbo+ in the management of patients suffering from asthma in Italy: a budget impact analysis
Filippo Rumi, Michele Basile, Americo Cicchetti, Rosario Contiguglia, Antonella Pentassuglia, Alessandro Oliva, Gianenrico Senna, Marco Bonavia, Francesco Scarpelli, Marco Benvenuto
- 68** Analysis of the evolution of the price of oncology drugs after the loss of their patent and the marketing of generic medicines
José Manuel Martínez-Sesmero, Borja Smith, Julen Madurga
- 73** The costs incurred by patients to get eligibility to PCSK9 treatment and one-year follow-up: the results of the PRIOR Study
Arianna Bertolani, Roberto Ravasio, Paola Raimondo, Claudio Jommi
- 82** Cost-benefit analysis of ALK diagnosis vs. non-diagnosis in patients with advanced non-small cell lung cancer in Spain
Margarita Majem, Rosa Álvarez, Ana Laura Ortega, Lucía Ruiz de Alda, Rocío Gordo, J Francisco García, Yoana Ivanova-Markova, Almudena González-Domínguez, Raquel Sánchez San Cristóbal, Federico Rojo

- 91** Budget Impact analysis of a new system of care in Parkinson's disease patients
Chiara Bini, Francesco Saverio Mennini, Andrea Marcellusi, Martina Paoletti, Carlo Tomino
- 99** Drugs price and reimbursement regulation: comparators, endpoints and role of the cost-effectiveness
Claudio Jommi, Giovanni Apolone, Giovanna Scroccaro, Valentina Acciai, Antonio Addis, Andrea Ardizzoni, Renato Bernardini, Alberto Bortolami, Alessia Brigido, Giuliano Buzzetti, Pier Luigi Canonico, Francesca Caprari, Stefano Centanni, Chiara Cernetti, Americo Cicchetti, Giorgio Corsico, Francesco Damele, Filippo De Braud, Sara Manurita, Francesco Saverio Mennini, Irene Olivi, Federica Parretta, Lara Pippo, Stefania Pulimeno, Massimo Riccaboni, Giuseppe Rossi, Cecilia Saleri, Alessandra Sinibaldi, Federico Spandonaro, Cristian Stefanoni, Elena Visentin, Pierluigi Viale, Giuseppina Zapparelli, Patrizia Popoli
- 105** Economic evaluation of treosulfan in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation
Chiara Bini, Martina Paoletti, Andrea Marcellusi, Carlo Tomino, Francesco Saverio Mennini
- 117** Value generated by the multiplier effect of investments by the pharmaceutical industry in Italy: proposals to promote competitiveness and attractiveness
Francesca Patarnello, Emiliano Briante, Federico Villa
- 123** Treatment management of patients with systemic lupus erythematosus: a delphi consensus analysis
Gian Domenico Sebastiani, Marta Mosca, Roberto Ravasio, Pietro Brambilla, Paola Raimondo, Andrea Doria
- 133** Clinical and economic consequences of ozenoxacin vs. other topical antibiotics for the treatment of impetigo: a real-life study in Spain
Jaime Rodríguez Quintosa, Cintia Cristina Ago, Antoni Sicras Mainar, Renata Villoro, Inés Pérez-Román
- 138** Cost per responder for methotrexate versus other therapies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy
Giuseppe Pompilio, Davide Integlia
- 146** Disability weights for castration-resistant prostate cancer: an empirical investigation
Ludovica Borsoi, Oriana Ciani, Rocco De Vivo, Giorgio Ivan Russo, Marcello Scarcia, Chiara De Fino, Patrizia Beccaglia, Irene Luccarini
- 155** Drugs territorialization in the era of PNRR: perspectives, opportunities and considerations from a panel of experts
Anna Maria Marata, Walter Marrocco, Emanuela Arcangeli, Mattia Battistini, Giuliano Buzzetti, Riccardo Candido, Gianluigi Casadei, Francesco Cattell, Arturo Cavaliere, Agostino Consoli, Giovanni Corrao, Guido Didoni, Mauro Di Gesù, Alberto Giovanzana, Matteo Lenzi, Massimo Medaglia, Marta Meloncelli, Stefano Palcic, Marcello Pani, Francesca Patarnello, Emanuele Pria, Dario Scaduto, Valeria Tozzi, Marco Zibellini, Elisa Crovato

Use of a maturity model for facilitating the introduction of CAR T-cell therapy—Results of the START CAR-T project

Stefania Bramanti¹, Matteo G. Carrabba², Alice Di Rocco³, Elena Fabris⁴, Luca Gastaldi⁴, Paolo Locatelli⁴, Maria Chiara Tisi⁵

¹BMT Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano - Italy

²Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan - Italy

³COU Hematology, AOU Policlinico Umberto I, Rome - Italy

⁴Department of Management, Economics and Industrial Engineering (DIG), Politecnico di Milano, Milan - Italy

⁵Cell Therapy and Hematology, San Bortolo Hospital, Vicenza - Italy

ABSTRACT

Introduction: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies are novel immunotherapies for the treatment of hematologic malignancies. They are administered in specialized centers by a multidisciplinary team and require the careful coordination of all steps involved in manufacturing and using cellular therapies. The Maturity Model (MM) is a tool developed and used for assessing the effectiveness of a variety of activities. In healthcare, it may assist clinicians in the gradual improvement of patient management with CAR T-cell therapy and other complex treatments.

Methods: The START CAR-T project was initiated to investigate the potential of a MM in the setting of CAR T-cell therapy. Four Italian clinics participated in the creation of a dedicated MM. Following the development and test of this MM, its validity and generalizability were further tested with a questionnaire submitted to 18 Italian centers.

Results: The START CAR-T MM assessed the maturity level of clinical sites, with a focus on organization, process, and digital support. For each area, the model defined four maturity steps, and indicated the actions required to evolve from a basic to an advanced status. The application of the MM to 18 clinical sites provided a description of the maturity level of Italian centers with regard to the introduction of CAR T-cell therapy.

Conclusion: The START CAR-T MM appears to be a useful and widely applicable tool. It may help centers optimize many aspects of CAR T-cell therapy and improve patient access to this novel treatment option.

Keywords: Digital transformation, Hematological immunotherapy, Healthcare management, Innovation, Maturity Model

Introduction

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is the most advanced immunotherapeutic strategy currently available for the treatment of hematologic malignancies (1). This personalized strategy involves several steps including the isolation of autologous T cells from the patient, their modification via retroviral transduction with a CAR construct, the expansion of the CAR-expressing T cells, and, finally, the infusion of the

modified cells back into the patient (2,3). CARs are fusion proteins that contain an extracellular antibody-derived domain for the recognition of a specific antigen on the surface of tumor cells (e.g., CD19 on malignant B cells), an intracellular primary signaling domain leading to T-cell activation, and an intracellular costimulatory domain to promote effector T-cell functions (2,3).

Due to the novelty and complexity of CAR T-cell therapies, their manufacturing and adoption in clinical practice impose several new regulatory and organizational challenges. The European Medicines Agency (EMA) classifies these therapies as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), which can be administered only in centers with documented experience with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and novel immunotherapies (4). The Joint Accreditation Committee ISCT (International Society for Cellular Therapy)-Europe (JACIE) has developed a series of quality standards for CAR T-cell therapy administration (5). In terms of personnel and infrastructure, qualified centers should comprise a multidisciplinary team and several highly coordinated units (hematology, transfusion, intensive care, emergency care, and neurology) (4).

Received: September 9, 2021

Accepted: December 6, 2021

Published online: January 8, 2022

Corresponding author:

Paolo Locatelli

Department of Management,
Economics and Industrial Engineering (DIG)

Politecnico di Milano

Via Lambruschini, 4/B, 20156 Milano MI

Milan - Italy

paolo.locatelli@polimi.it



The quality of healthcare is influenced by the maturity of the processes used to develop it (6). A Maturity Model (MM) can be useful for the assessment and improvement of organizational processes. MMs are used as an evaluative and comparative basis for improvement, designed to assess the maturity of a selected domain based on a more or less comprehensive set of criteria (7,8). Maturity, thus, implies an evolutionary progress in the accomplishment of a target—from an initial to a desired or normally occurring end stage (9). MMs are used to assess as-is situations, to guide improvement initiatives and to control progress (10,11). The purpose of an MM can be categorized as descriptive, prescriptive, or comparative (7). A descriptive MM is applied for as-is assessments; a prescriptive MM is applied to guide organizations in the identification of desirable future maturity levels, highlighting how to reach them according to improvement measures; a comparative MM allows benchmarking across industries and regions (7).

The START CAR-T project was conceived to facilitate the introduction of CAR T-cell therapy in Italy. An MM was developed within this project, to evaluate the maturity and performance of Italian centers with regard to CAR T-cell therapy use. This article presents the START CAR-T MM.

Methods

The development of the START CAR-T MM started with the definition of the scope and domain to which the MM would be targeted and applied (7). In particular, the identification of the most coherent organizational model for the introduction of CAR T-cell therapy in clinical sites was set as the final scope.

The second phase of MM development, in accordance with de Bruin et al (7), was the design of the model. Due to the novelty of CAR T-cell therapy in Italy, four different

Italian clinical centers were involved, which had either a JACIE accreditation or a commercial qualification for CAR T-cell therapy. The selected clinical sites, represented by the directors of the CAR T-cell therapy unit, were among the first centers to adopt this therapy in Italy (Istituto Clinico Humanitas, Milano; IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; Policlinico Umberto I, Roma; and Ospedale San Bortolo, Vicenza). The interaction with these clinical sites allowed to: (1) map the current treatment pathway with CAR T-cell therapy; (2) outline the various therapy administration methods and the patients’ needs; (3) highlight the organizational patterns and the presence of digital solutions to support the management processes. From this interaction and the analysis of CAR T-cell therapy management and pathways of patient care, it was possible to define the MM shown in Figure 1. The proposed MM is divided into three macro-categories: “Organization” that looks at the configuration of practitioners and their interaction methods in the process of CAR T-cell therapy; “Process” that synthesizes activities addressed to define and implement pathways of treatment with CAR T-cell therapies; “Digital support” that investigates the presence of digital solutions to support the management of CAR T-cell therapies. Each macro-category is composed of different sub-components, called variables mutually exclusive and collectively exhaustive, which describe in depth features of each macro-category. The maturity of a clinical site can be investigated by positioning it into one of the four maturity stages that describe variables, from a basic (level 1) to an advanced stage (level 4), defined in accordance with the clinical sites. Along with the variables, a Hub & Spoke Network was also investigated due to the importance of collaborative healthcare networks and the alliance of professionals and/or institutions for providing patients with fair and equal opportunities of access to healthcare (12).

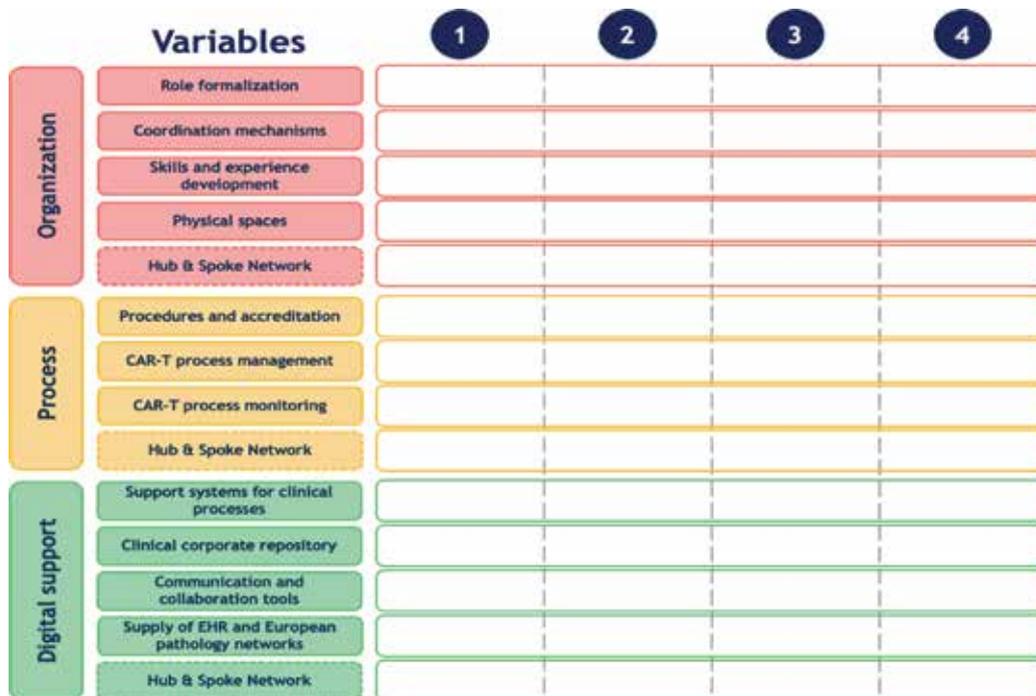


Fig. 1 - Maturity Model scheme composed of three macro-categories, 14 variables (rows) and 4 maturity steps (columns).



The first macro-category—Organization—reflects the importance of organizational strategies in healthcare systems, due to the increased uncertainty and variety hospitals are facing (13). Variables included in this macro-category are:

- Role formalization, which deals with the presence of medical center staff (e.g., doctors, biologists, nurses) specifically dedicated to the management of the care pathway of patients treated with CAR T-cell therapy and the role conferred to them.
- Coordination mechanism, which investigates the coordination modalities used by the team dedicated to the management of the care pathway of patients treated with CAR T-cell therapy in order to define strategies and share information.
- Skills and experience development, which investigates the type of courses provided, the skills and experience acquired by the personnel, all fundamental elements when new therapies are introduced.
- Physical spaces, which deal with the spaces dedicated to patients treated with CAR T-cell therapy; these spaces could be shared with the transplantation department or could be devoted exclusively to the management of CAR T-cell recipients, throughout the entire process.
- Hub & Spoke Network, which investigates the presence of formal and informal agreements with other clinical sites regarding the delegation of one or more phases of the therapy process.

The second macro-category—Process—addresses the activities implemented in the care pathway of patients treated with CAR T-cell therapy, for example, to limit waste of time and space and improve the management capacity of clinical sites (14). This macro-category is composed of four different variables:

- Procedures and accreditation: to introduce CAR T-cell therapy, Italian clinical sites need to acquire a recognized certification of quality, including the National Transplant Centre certification, the qualification by the provider of the cellular therapy, a regional accreditation, and the JACIE accreditation (or submission to obtain it). Clinical sites could also introduce specialized procedures, coherent and homogeneous with the existing ones.
- CAR-T process management, which addresses the postinfusion monitoring phase that can take place inside the intensive care unit or the transplantation department, while the transfer of patient to the intensive care unit is reserved only to cases with major complications.
- CAR-T process monitoring, which monitors a panel of clinical indicators to evaluate the care of patients treated with CAR T-cell therapy, as requested by current legislations and the JACIE.
- Hub & Spoke Network, which evaluates phases of CAR T-cell therapy that can be delegated to other sites.

Digitalization has become crucial for healthcare organization, not only due to its increasing pervasiveness but also due to its ability to respond to the challenges imposed by innovation, including rationalization of healthcare costs and

increase in the quality of processes (15). The last macro-category—Digital support—is composed of the following five variables:

- The presence of support systems for clinical processes such as an Electronic Medical Record and its features, and the digital solutions used to manage CAR T-cell therapy.
- The presence of a clinical corporate repository and the type of documents and data collected by this solution; the grade of interoperability of the repository is also investigated.
- Communication and collaboration tools used within the clinical site to enable the communication between medical staff.
- The ability of clinical sites to supply the Electronic Health Record and European pathology networks (i.e., ProMISe, <https://www.ebmt.org/registry/data-collection-car-t-cells>) with information about the care pathway of patients treated with CAR T-cell therapy.
- The use of digital solutions within the Hub & Spoke Network that permits interactions between the clinical sites and their Spoke centers.

The four clinical sites were involved also in a first test of the validity of the developed MM. In particular, applying the Plan-Do-Check-Act (PDCA) cycle inspired in 1950 by Deming (16), it was possible to evaluate the capability of the MM to investigate salient organizational, procedural, and digital support features used to manage CAR T-cell therapy and patient care pathways. After the intervention made to improve the validity of the MM, the tool was applied again and discussed within clinical sites to assess its reliability.

Following the test phase, a survey was performed to extend the MM use to a broader number of clinical sites and to evaluate its generalizability. The survey was based on the salient elements of the MM, which were formulated into a questionnaire. Clinical sites were asked to evaluate the maturity of their processes by assigning a score from 1 to 4 to each variable of the MM questionnaire. The survey questionnaire was made available via a dedicated Internet website to 18 Italian clinical sites, selected so as to cover the entire national territory. The sites involved in the survey included public and private clinics, as well as centers at different stages of the accreditation process required for using CAR T-cell therapy. The results of the survey about the MM tool developed within the START CAR-T project were analyzed in the last phase of the project.

Results

The MM developed within the START CAR-T project to evaluate the effectiveness of CAR T-cell therapy centers was submitted to 18 Italian clinical sites. In the following paragraphs, the survey results are discussed according to the MM macro-categories.

Organization

According to the results of the survey, Italian clinical sites have gained a medium-high positioning into different variables of the organizational macro-category (Fig. 2). In



	1	2	3	4
Role formalization	Medical center staff (e.g. doctors, biologists, nurses, ...) is not specifically dedicated to manage the care path of the patient treated with CAR-T therapy 0%	Medical center staff (e.g. doctors, biologists, nurses, ...) is specifically dedicated to manage the care path of the patient treated with CAR-T therapy 6%	Presence of a CAR-T director who is charged with the decision-making and directional role during the care path of the patient treated with CAR-T therapy Presence of a CAR-T coordinator who, as a case manager, supervises and coordinates the entire care path of the patient treated with CAR-T therapy 17%	Formalization of a CAR-Team with defined roles and activities for each specific component of the care path. The medical center staff (e.g. doctors, biologists, nurses, ...), specifically dedicated to managing the care path of the patient treated with CAR-T therapy, is appropriately sized with respect to the management needs 77%
Coordination mechanisms	The transplantation department staff organizes monodisciplinary meetings in order to share and discuss aspects related to the care path of the patient treated with CAR-T therapy and the cellular therapy management. Other professionals (e.g. radiologists, trauma surgeons, pharmacists, biologists) may be involved separately, outside the disciplinary meetings 6%	Other professionals (e.g. radiologists, trauma surgeons, pharmacists, biologists), that play an active role during the care path of patient treated with CAR-T therapy and in managing the cellular therapy, are occasionally involved in the transplantology staff's meetings 22%	Presence of codified multidisciplinary meetings, dedicated to discuss and share the care path of patient treated with CAR-T therapy and to the cellular therapy management. Experts from different medical disciplines regularly attend these meetings 11%	Presence of multidisciplinary collegial meetings which, thanks to the presence of the CAR-T coordinator, are dedicated to making strategic decisions for the care path of the patient treated with CAR-T therapy and for the management of the cellular therapy 61%
Skills and experience development	Training courses are provided to the main representatives of the transplantation department, since the start-up phase of the therapy, with a training renewal according to a continuous training program 6%	Frequent training courses are provided to all staff expressly dedicated to the management of patients treated with CAR-T therapy and to cellular therapy management, allowing them to develop sufficient skills to operate independently. Systems for verifying the training level are also present 28%	All staff expressly dedicated to the management of patients treated with CAR-T therapy and to cellular therapy management, is able to operate in complete autonomy thanks to the skills developed. Qualified staff from other medical centers are also involved in the trainings. Are present specific procedures for maintaining the training level 55%	The medical center has developed skills in order to be recognized as a reference at national level and to carry out «tutoring» and «on the job» support for other medical centers 11%
Physical spaces	The physical spaces used for the care path of the patient treated with CAR-T therapy are shared with spaces used for other transplantation department activities 11%	Expected additional dedicated beds for patients treated with CAR-T therapy 39%	Presence of a CAR-T clinic with dedicated spaces for the patients' management in some specific phases of the care path (e.g. initial assessment, training activities, monitoring in the follow-up phase, etc.) 6%	Presence of a CAR-T clinic with dedicated spaces for the patients' management in all phases of the care path (e.g. initial assessment, training activities, monitoring in the follow-up phase, etc.). Accommodations near the clinical center available for patients 44%

Fig. 2 - Organization macro-category: description of different maturity steps for each variable and rates of centers for each variable and maturity level.

particular, clinical sites, with no distinction between those that already used CAR T-cell therapy and those that were concluding the accreditation phase, formalized roles of personnel involved in therapy management. In the majority of cases (77%), a CAR T-cell therapy team, including a director, a coordinator, and a case manager, was defined. As for the presence of coordination mechanisms, 61% of clinical sites defined multidisciplinary meetings, where strategic decisions for CAR T-cell therapy and care pathways were made; only a minority of centers (22%) organized monodisciplinary meetings. In 66% of clinical sites, courses directed to the personnel involved in therapy management were established and a continuous educational program was ongoing; 11% of clinical sites had achieved a level of expertise that allowed them to provide educational courses to other Italian clinical sites. With regard to physical spaces, half of the clinical sites established a clinic for CAR T-cell therapy, where the entire care pathway or part of it took place. The remaining clinical sites had no dedicated spaces, but had a number of beds reserved for patients treated with CAR T-cell therapy.

Process

A high level of maturity was shown in two of the three variables of this macro-category (Fig. 3). In particular, 88% of

clinical sites had defined procedures dedicated to CAR T-cell therapy and patient care pathways; 66% had harmonized them with existing procedures. The postinfusion monitoring phase was managed in 78% of clinical sites in the transplantation department, with the transfer of patients being planned only in case of major complications. The access to the intensive care unit was guaranteed thanks to previous agreements between departments. Clinical sites introduced monitoring tool dedicated to clinical features of CAR T-cell therapy and care pathway (50%); only in few cases were economic (22%) or economic and organizational issues (22%) monitored. In clinical practice, these issues frequently limit the provision of appropriate therapies (17).

Digital support

As shown in Figure 4, 83% of the clinical sites had an Electronic Medical Record; 55% had advanced features and mobile technologies, reflecting the increasing importance of ICT in healthcare (18). Notably, 17% of clinical sites were still using paper-based records. Support systems used for CAR T-cell therapy, like prescription and administration, allowed a digital management of these procedures (72%); in 22% of cases the digital tools supported logistic and administrative management. A clinical corporate repository collected

	1	2	3	4
Procedures and accreditation	Obtaining the certification of the National Transplant Center and the center qualification by the provider of the cellular therapy. Request for JACIE European accreditation or request for re-accreditation. Obtaining the regional accreditation 6%	Completed achievement of the current European JACIE accreditation. Presence of defined and dedicated procedures throughout the care path of the patient treated with CAR-T therapy and for the cellular therapy management 6%	Presence of specialized procedures, within the company procedures, for the care path of the patient treated with CAR-T therapy and for the cellular therapy management 22%	Presence of specialized procedures, coherent and homogeneous with the company procedures, for the care path of the patient treated with CAR-T therapy and for the cellular therapy management 66%
CAR-T process management	The post-infusion monitoring phase of the CAR-T therapy is always managed in the intensive care unit 0%	Presence of intensive care operators who can intervene directly in the ward in case of minor complications. They can also train ward staff in developing specific skills. For major complications the patient is transferred to the intensive care 0%	Doctors and nurses of the transplantation department have basic resuscitation skills and transfer the patient into the intensive care only in the case of major complications (which normatively require to be managed in the intensive care) 22%	Use of intensive care beds with priority access for CAR-T patients, only in those cases that cannot be managed in the ward 78%
CAR-T process monitoring	Monitoring of clinical indicators, required by the current legislation and by the European JACIE accreditation, related to the care process of the patient treated with CAR-T therapy and to the cellular therapy management 6%	The medical center monitors additional clinical indicators internally defined, expressly developed for monitoring the care path of the patient treated with CAR-T therapy and the management of the cellular therapy 50%	Use of a dashboard of clinical and economic indicators specifically developed for monitoring the care path of the patient treated with CAR-T therapy and the management of the cellular therapy 22%	Use of a dashboard of indicators that considers also time and quality aspects, expressly developed for monitoring the care path of the patient treated with CAR-T therapy and the management of the cellular therapy 22%

Fig. 3 - Process macro-category: description of different maturity steps for each variable and rates of centers for each variable and maturity level.

	1	2	3	4
Clinical support systems	CAR-T medical records and CAR-T specific forms are completely paper-based: only some specific clinical documents (e.g., medical reports) are managed digitally 17%	Presence of an Electronic Medical Record (EMR) where the basic data of the care path of the patient treated with CAR-T therapy are stored (e.g., management of patient summary information, consultation of medical reports and images) 28%	Presence of an EMR with advanced features (e.g., detection of vital parameters from monitoring equipment) for the management of information generated along the care path of the patient treated with CAR-T therapy. Moreover, the EMR is usable on mobile support 55%	Presence of decision support systems (e.g., for identifying patients potentially eligible for the CAR-T therapy, for monitoring post-infusion complications, ...) or Artificial Intelligence systems capable of autonomously implementing the proposed actions according to the results of the carried out analyses 0%
Management of CAR-T therapy support systems	CAR-T therapy specific forms are completely paper-based except for digital platform from medical provider 6%	Presence of a pharmacy application for logistic-administrative management (e.g., calculation of the need and verification of the corresponding availability, verification of the stocks, etc.) 22%	Digitized management (e.g., prescription, administration) of the CAR-T cellular therapy 55%	Digitized management (e.g., prescription, administration) of the CAR-T cellular therapy and integration with the digital platform provided by the cellular therapy provider 17%
Clinical corporate repository	Presence of a clinical corporate repository where some clinical documents (e.g., medical reports, discharge letters) of patients treated with CAR-T therapy are collected 22%	Presence of a clinical corporate repository where all the clinical documents of patients treated with CAR-T therapy are collected 39%	Presence of a clinical corporate repository where all documents and structured clinical data of patients treated with CAR-T therapy are collected 22%	Presence of an integrated and interoperable corporate repository based on the use of standards with respect to the different applications for the management of patients treated with CAR-T therapy 17%
Communication and collaboration tools	Communications between medical center staff involved in the care path of the patient treated with CAR-T therapy take place in an unstructured way (e.g., telephone, email, Skype, ...). Furthermore, the medical center has access to the digital platform provided by the cellular therapy provider 6%	Communications between medical center staff involved in the care path of the patient treated with CAR-T therapy take place in an unstructured way, nonetheless there is a digital support in order to keep track of all the interactions exchanged during the care path of the CAR-T therapy 55%	Communications between medical center staff involved in the care path of the patient treated with CAR-T therapy take place in a structured way (e.g., EMR, internal management, teleconsulting platforms to share documents and images, ...) 33%	Presence of decision-making workflows that include communications between medical center staff through digital support 6%
Supply European pathology networks	Information about the care path of patients treated with CAR-T therapy (e.g., eligibility exams, follow-up exams, monitoring post-infusion) are not entered in European pathology networks (e.g., ProMISE) 6%	Some information about the care path of patients treated with CAR-T therapy (e.g., eligibility exams, follow-up exams, monitoring post-infusion) are entered in European pathology networks (e.g., ProMISE) 0%	100% of information about the care path of patients treated with CAR-T therapy and almost 90% of follow-up information are entered in European pathology networks (e.g., ProMISE) 17%	100% of information about the care path of patients treated with CAR-T therapy and 100% of follow-up information are entered in European pathology networks (e.g., ProMISE) 77%
Supply of EHR	No supply of Electronic Health Record 61%	Main information about the care path of the patient treated with the CAR-T therapy (e.g., eligibility exams, follow-up exams, post-infusion monitoring) are entered in the HER 11%	Main information about the care path of the patient treated with the CAR-T therapy and some additional information (e.g., eligibility exams, follow-up exams, post-infusion monitoring) are entered in the HER 22%	All information about the care path of the patient treated with the CAR-T therapy (e.g., eligibility exams, follow-up exams, post-infusion monitoring) are entered in the HER 6%

Fig. 4 - Digital support macro-category: description of different maturity steps for each variable and rates of centers for each variable and maturity level.



	1	2	3	4
Hub & Spoke: Presence of agreements	The Hub center has no agreements with other medical centers regarding the care path of the patient treated with CAR-T therapy 6%	The Hub center has informal agreements with other medical centers, for example for reporting patients potentially eligible for the CAR-T therapy 88%	The Hub center has formal agreements with a Spoke center for the delegation of at least one among: carrying out the eligibility exams; carrying out the bridge therapy; carrying out the follow-up checks 6%	The Hub center has formal agreements with a Spoke center for the delegation of at least two among: carrying out the eligibility exams; carrying out the bridge therapy; carrying out the follow-up checks 0%
Hub & Spoke: phases sharing	The Hub center manages all the phases of the care path, except for those activities that it is not able to manage internally (e.g. serological exams) 0%	The Hub center takes care of patients, potentially eligible for the CAR-T therapy, indicated by the Spoke center 39%	Presence of a Spoke center which is required to perform at least one among: carrying out the eligibility exams; carrying out the bridge therapy; carrying out the follow-up checks. The main communications are managed through structured information exchanges (e.g. predefined modules) 33%	Presence of a Spoke center which is required to perform at least two among: carrying out the eligibility exams; carrying out the bridge therapy; carrying out the follow-up checks. Furthermore, the Spoke center participates in the Hub multidisciplinary meetings 28%
Hub & Spoke: Communication and collaboration	The Hub center has no Spoke center to interact with 0%	Communications between the Hub center and the Spoke center take place in an unstructured way (e.g. telephone, email, Skype, ...) 94%	Communications between the Hub center and the Spoke center take place in a structured way (e.g. EHR, Teleconsulting platforms for sharing documents and images) 6%	There are integrated digital systems between Hub and Spoke that allow for an organic and structured data management 0%

Fig. 5 - Hub & Spoke network: description of different maturity steps for each variable and rates of centers for each variable and maturity level.

the documents generated through the care pathway of CAR T-cell therapy entirely (39%) or partially (22%); 17% of clinical sites integrated an interoperable clinical corporate repository with digital tools. Communication and collaboration instruments used between physicians were unstructured solutions in 55% of sites, while structured and dedicated tools, like the Electronic Medical Record, were used in 39% of sites. Finally, 77% of clinical sites provided all the information about CAR T-cell therapy and follow-up to European pathology networks. By contrast, the supply of the Electronic Health Record was not planned in most clinical sites (61%); if supplied, the record contained the minimal set of relevant information (11%), or this minimal set plus a few additions (22%).

Hub & Spoke network

This category addressed the size and formalization of the existing network between the Hub sites and Spoke sites that shared the management of patients. The application of the developed MM revealed that a great proportion of clinical sites (61%) delegated the management of one or more phases of CAR T-cell therapy to Spoke centers (Fig. 5); the remaining Hubs (39%) took care of patients potentially eligible to CAR T-cell therapy indicated by Spoke centers. Despite this phenomenon, the accordance between Hub & Spoke sites had an informal nature (88%) and the communication and collaboration platforms were unstructured and based on email messages and phone calls.

Maturity level of CAR T cell therapy centers

Based on the results of the MM application, the 18 Italian clinical sites had an average level of maturity of 7.0 (maximum level: 8.3, minimum level: 5.6, variance: 2.0), on a scale from

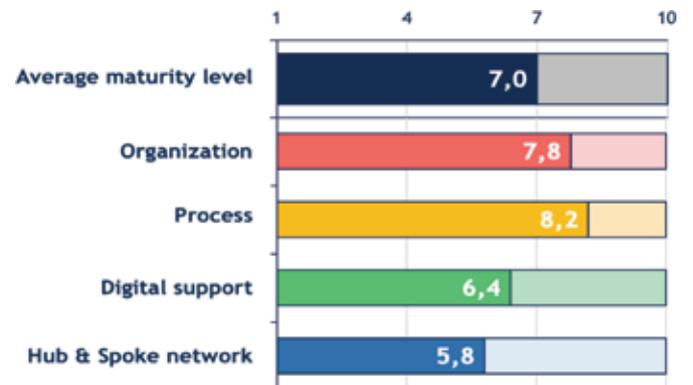


Fig. 6 - Average maturity levels of the 18 Italian clinical sites involved in the survey. Mean scores from the Maturity Model questionnaire are expressed on a scale from 1 to 10.

1 to 10 (Fig. 6). In particular, the highest scores were reached in the organization and process macro-categories, which averages respectively 7.8 (maximum level: 10.0, minimum level: 3.1, variance: 1.3) and 8.2 (maximum level: 10.0, minimum level: 4.2, variance: 2.0). These results suggest a greater attention in the definition of organizational and procedural aspects, observed in the identification of roles within the CAR T-cell therapy unit, the coordination of activities, and the definition of specialized procedures for the care pathway of patients, in particular for the postinfusion monitoring phase. Nevertheless, improvements in these macro-categories were still possible, including the creation of dedicated spaces and delivery of training courses about CAR T-cell therapy. Digital supports available at the clinical sites were limited, with an average score of 6.4 (maximum level: 9.7, minimum level: 2.5,

variance: 0.2): only a proportion of centers owned an Electronic Health Record, a Clinical Data repository, or communication instruments able to support clinical management of CAR T-cell therapy and patient care pathway. Finally, even if the development of a Hub & Spoke network, with an average score of 5.8 (maximum level: 8.3, minimum level: 4.2, variance: 1.5) was recognized as crucial by all clinical sites, improvements are needed especially in the formalization of accordance and communication between centers, and the development of collaboration tools.

Conclusions

The MM developed within the START CAR-T project may support centers that use CAR T-cell therapy in monitoring and improving management aspects, and in developing greater awareness about how organizational and procedural aspects, along with digital support, are fundamental to make this novel treatment as accessible and sustainable as possible.

As specified by de Bruin et al (7), the model will evolve as the domain knowledge and model understanding broadens and deepens. The application of the START CAR-T MM over the next years will permit to measure the improvements achieved by the various clinical sites and, at the same times, will point out what changes should be made to the MM in order to maintain it up-to-date and capable of supporting clinical site growth and new healthcare challenges (e.g., COVID-19 management, increased use of CAR T-cell therapy, new regulations). A deeper analysis of Spoke sites by the START CAR-T MM may also be needed: Spoke sites will be crucial for improving patient care pathways, as some of the steps of CAR T-cell therapy (bridging chemotherapy, follow-up) could be performed at Spoke sites conveniently located for patients. In the future, Spoke sites will also be likely to alleviate the work burden on Hub sites caused by the steadily increasing number of patients who will receive CAR T-cell therapy.

Acknowledgments

The authors would like to thank the following for their collaboration in this study project: Maurizio Martelli, COU Hematology, AOU Policlinico Umberto I, Rome, Italy; Federica Sorà and Simona Sica, Department of Diagnostic Imaging, Oncological Radiotherapy and Hematology, COU Hematology and Hematopoietic stem cell transplant, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli-IRCCS, Rome, Italy; Vincenzo Perriello and Brunangelo Falini, Institute of Hematology, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia, Italy; Mauro di Ianni and Valentina De Thomasis, Department of Oncology and Hematology, Ospedale “Santo Spirito”, Pescara, Italy; Enrico Orciuolo and Francesco Caracciolo, UO Ematologia, AOU Pisana, Ospedale Santa Chiara, Pisa, Italy; Ilaria Cutini and Riccardo Saccardi, Department of Cellular Therapies and Transfusion Medicine, A.O.U Careggi, Florence, Italy; Marco Ruggeri, Cell Therapy and Hematology, San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy; Emanuele Angelucci, Hematology and Transplant Center, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy; Massimo Martino, Department of Hemato-Oncology and

Radiotherapy, Grande Ospedale Metropolitano “Bianchi-Melacrino-Morelli”, Reggio Calabria, Italy; Maurizio Musso, Dipartimento oncologico, Unità Operativa di Oncoematologia e TMO, Ospedale La Maddalena, Palermo, Italy; Alessandro Indovina, UO Unità Trapianto di Midollo Osseo (UTMO), P.O. V. Cervello, Palermo, Italy; Marco Ladetto and Francesco Zallio, SC Ematologia, AON SANTI Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy; Giovanni Grillo and Roberto Cairoli, Hematology, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy; Mara Magri, Alessandro Rambaldi and Silvia Ferrari, Hematology and Bone Marrow Transplant Unit, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; Alessandro Busca and Roberto Freilone, Department of Hematology, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette, Turin, Italy; Domenico Russo, Alessandro Turra and Mirko Farina, Chair of Hematology, Bone Marrow Transplant Unit, ASST-Spedali Civili Brescia, Brescia, Italy; Armando Santoro, Humanitas University, Pieve Emanuele (Milan), IRCCS Humanitas Research Hospital, Humanitas Cancer Center, Rozzano (Milan), Italy; Consuelo Corti and Fabio Ciceri, Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

Editorial support was provided by Health Publishing & Services Srl and was supported by Novartis Farma, Italy.

Disclosures

Conflict of interest: SB has nothing to disclose. MGC has nothing to disclose. ADR has nothing to disclose. EF reports to have received provisions, payment/honoraria for manuscript writing, support for travel, and medical writing/documents (property of Novartis Group) from Novartis Farma. LG has nothing to disclose. PL reports to have received provisions, payment/honoraria for manuscript writing, support for travel, and medical writing/documents (property of Novartis Group) from Novartis Farma. MCT reports payment or honoraria for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing, or educational events from Gilead and to have participated on a Data Safety Monitoring Board/Advisory Board for Novartis, Gilead, and BMS, outside the submitted work.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Katz B-Z, Herishanu Y. Therapeutic targeting of CD19 in hematological malignancies: past, present, future and beyond. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(5):999-1006. [CrossRef PubMed](#)
2. Greenbaum U, Mahadeo KM, Kebriaei P, Shpall EJ, Saini NY. Chimeric antigen receptor T-cells in B-acute lymphoblastic leukemia: state of the art and future directions. *Front Oncol*. 2020; 10:1594. [CrossRef PubMed](#)
3. Elsallab M, Levine BL, Wayne AS, Abou-El-Enin M. CAR T-cell product performance in haematological malignancies before and after marketing authorisation. *Lancet Oncol*. 2020;21(2): e104-e116. [CrossRef PubMed](#)
4. Gotti M, Defrancesco I, D'Angelo M, et al. Cancer immunotherapy using chimeric antigen receptor expressing T-cells: present and future needs of clinical cancer centers. *Front Immunol*. 2020; 11:565236. [CrossRef PubMed](#)
5. Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E. Quality management and accreditation in hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy. *The JACIE Guide*. [Online](#). Accessed June 9, 2021.



6. Tarhan A, Turetken O, van den Biggelaar FJHM. Assessing healthcare process maturity: challenges of using a business process maturity model. Proceedings of the 9th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare 2015; 344-347. [Online](#). Accessed June 9, 2021.
7. De Bruin T, Rosemann M, Freeze R, Kulkarni U. Understanding the main phases of developing a maturity assessment model. ACIS 2005 Proceedings. Sydney, NSW, Australia. 16th Australasian Conference on Information Systems 2005; 8-19.
8. Fisher DM. The Business Process Maturity Model. A practical approach for identifying opportunities for optimization. BPTrends 2004. [Online](#). Accessed June 9, 2021.
9. Mettler T, Rohner P, Winter R. Towards a classification of maturity models in information systems. In D'Atri A, De Marco M, Braccini AM, Cabiddu F, eds. Management of the interconnected world. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg 2010; 333-340. [CrossRef](#)
10. Röglinger M, Pöppelbuß J, Becker J. Maturity models in business process management. Bus Process Manag J. 2012;18(2): 328-346. [CrossRef](#)
11. Iversen J, Nielsen PA, Norbjerg J. Situated assessment of problems in software development. ACM SIGMIS Database. 1999;30(2):66-81. [CrossRef](#)
12. Locatelli P, Cirilli F, Panno E, Provenzano S, Sanfilippo R, Casali P. Digital Support for Hub-and-Spoke Disease Network. Proceedings of the 12th IADIS International Conference e-Health 2020, EH 2020—Part of the 14th Multi Conference on Computer Science and Information Systems, MCCSIS 2020; 2020: 198-202.
13. Bitter J, van Veen-Berx E, Gooszen G, van Amelsvoort P. Multidisciplinary teamwork is an important issue to healthcare professionals. Team Perform Manage. 2013;19(5/6):263-278. [CrossRef](#)
14. Grassi MO, Furino C, Recchimurzo N, et al. Implementation of Lean healthcare methodology in designing an Intravitreal Injection Center: first Italian experience. Int Ophthalmol. 2020;40(10):2607-2615. [CrossRef PubMed](#)
15. Locatelli P, Restifo N, Gastaldi L, Sini E, Torresani M. The evolution of hospital information systems and the role of electronic patient records: from the Italian scenario to a real case. Stud Health Technol Inform. 2010;160(Pt 1):247-251. [PubMed](#)
16. Wood JC, Wood MC. W. Edwards Deming: Critical evaluation in business and management. Routledge 2005; 2:87-107.
17. Avitabile T, Boscia F, Dell'Erba A, et al. Definition of indicators of appropriateness in the management of neovascular age-related macular degeneration: an expert opinion. Eur J Ophthalmol. 2020;30(4):795-804. [CrossRef PubMed](#)
18. Locatelli P, Facchini R, Moser R, et al. Effectively introducing mobile solutions in hospitals: the importance of process perspective and KPIs. Proceedings of the IEEE 27th International Symposium on Computer-Based Medical Systems 2014; 417-420. [CrossRef](#)

Cost analysis of extended half-life recombinant factor IX products in the treatment of haemophilia B in Italy: an update

Andrea Aiello¹, Maria E. Mancuso², Serena Leone¹, Letizia Rossi¹, Lorenzo Cioni³, Cristina Teruzzi³

¹Intexo Società Benefit S.r.l, Milano - Italy

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

³Swedish Orphan Biovitrum, Milan - Italy

ABSTRACT

Haemophilia B (HB) is a rare disease which may lead to chronic disabling arthropathy, resulting in a significant clinical, social and economic impact. In recent years, new extended half-life (EHL) factor IX concentrates produced by recombinant technology (rFIX) have been developed. They have shown significantly prolonged half-life as compared to other rFIX products and improved bleeding control when used as prophylaxis. To date, EHL rFIX products reimbursed in Italy are a recombinant coagulation factor IX produced with Fc technology (rFIXFc) and a recombinant fusion protein containing rFIX fused with recombinant albumin (rIX-FP). The results of extension studies with injection intervals with a median of almost every 14 days for the complete individualized interval prophylaxis (IP) group on rFIXFc and 21 days for a selected subgroup of patients on rIX-FP have recently been published.

The aim of this analysis was to estimate the cost of prophylactic treatment with rFIXFc and rIX-FP in adult patients, in the light of new clinical evidence and current average prices in Italy.

The cost of therapy was estimated on the basis of the results of extension studies, the average prices reported in regional drug tenders and assuming an average patient weight of 70 kg.

The analysis estimated a cost per patient/year between €224,407 and €230,355 for rFIXFc and between €242,259 and €368,587 for rIX-FP. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the results.

The use of rFIXFc over rIX-FP proves to be the least expensive choice for the treatment of HB in Italy.

Keywords: Cost analysis, Haemophilia B, Italy, Prophylaxis, rFIXFc

Introduction

Haemophilia B (HB) is a rare disease characterized by a succession of haemorrhages mainly in joints and muscles, which may lead to chronic disabling arthropathy. In addition to presenting an important impact from a clinical point of view, the pathology affects the quality of life of patients, and the consumption of economic resources in terms of both direct and indirect healthcare costs (1,2).

HB is caused by a deficiency in coagulation factor IX (FIX); to date prophylactic administration of FIX concentrates is the gold standard of treatment. Recombinant FIX concentrates (rFIX) are the most widely used products (3,4). In recent years, new extended half-life (EHL) FIX concentrates have been developed. EHL rFIX products have shown an improved pharmacokinetic profile with a significantly prolonged half-life compared with unmodified rFIX products and a better bleeding control when used according to prophylactic regimens (4).

To date, the EHL rFIX products reimbursed in Italy are: (a) rFIX covalently fused to the Fc domain of human immunoglobulin G1 (rFIXFc; eftrenonacog alfa [Alprolix™]); (b) a recombinant fusion protein containing rFIX fused with recombinant albumin (rIX-FP; albutrepenonacog alfa [Idelvion™]). These drugs have shown an increase in their use among patients with HB as a replacement therapy as compared with standard half-life (SHL) rFIX products in recent years (3).

In a recent publication, the impact on the healthcare budget in Italy as a result of an increased use of rFIXFc, as a

Received: August 9, 2021

Accepted: December 6, 2021

Published online: January 19, 2022

Corresponding author:

Andrea Aiello
Intexo Società Benefit S.r.l.
Via Fara 35
20124 Milano - Italy
andrea.aiello@intexo.it



prophylactic treatment, over rIX-FP and SHL rFIX concentrates (nonacog gamma and nonacog alfa) was assessed, estimating a saving of approximately €2 million over a 3-year period (1). This analysis estimated an average cost of €225,185 per adult patient per year for rFIXFc and €312,327 for rIX-FP, based on the dosages reported in the Summaries of Product Characteristics, literature data for bleeding frequency and management, and average prices from regional drug tenders. Sensitivity analysis confirmed the robustness of the results in favour of the treatment with rFIXFc (1).

Recently, extension clinical studies' results have been published (5,6) confirming the positive benefit/risk profile of the two medicinal products.

The focus of the extension studies was to integrate the safety and efficacy profile (long-term) of the two EHL rFIX concentrates for routine prophylaxis and on-demand treatment of bleedings. Both studies (5,6) enrolled previously treated adolescent and adult patients of different races from various geographic regions, although dose regimen and treatment intervals were different between the two trials (5,6). Treatment intervals for rIX-FP prophylaxis dose were determined based on the parameters used in the pivotal study. Intervals of 7 days (35-50 IU/kg), 10 or 14 days (50-75 IU/kg) and 21 days (100 IU/kg) for patients ≥ 18 years were used in Mancuso et al (5). For rFIXFc prophylaxis, as reported in Pasi et al, treatment intervals were: (a) weekly prophylaxis (20-100 IU/kg); (b) individualized interval prophylaxis (IP) (100 IU/kg every 8-16 days or twice monthly, with a median administration of 13.6 days); (c) modified prophylaxis (personalized on patient) (6).

Objective

The aim of this analysis was to estimate the cost of therapy with rFIXFc and rIX-FP in adult patients with HB, given the updated clinical evidence and current average prices in Italy.

Methods

The methodology consists in a cost analysis of rIX-FP and rFIXFc treatments, based on results of the clinical extension trials (5,6).

Average doses and frequencies of administration of EHL rFIX concentrates in the prophylactic regimen were derived from the clinical extension trials, as were the bleeding rates and the amount of product used to manage bleeding episodes (5,6). The analysis considered the weekly administration regimens for both the products; the 21 days administration for rIX-FP and the IP regimen for rFIXFc. No indirect comparison or specific clinical analysis between trials was performed. Trial data were used only to estimate the EHL dosages according to different regimens (5,6).

In the rFIXFc arm of the analysis, data associated with weekly prophylaxis and IP (median interval 13.6 days) were considered (6).

Indeed for rIX-FP, data associated with weekly dosing and with a maximum extension up to 21 days were used (5).

Drug costs were estimated on the basis of the average prices of EHL rFIX concentrates reported in drug tenders from 17 Italian regions (Abruzzo, Apulia, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardy, Marche, Piedmont, Sardinia, Sicily, Tuscany, Umbria, Veneto; data on file).

To calculate the costs of prophylaxis and management of bleeding episodes, the following parameters, from clinical trials, were considered: bleeding rates, rFIX doses, number of administrations needed for prophylaxis and bleeding management, total dose in IU per kg per patient (5,6). These unit quantities were multiplied by average patient weight of 70 kg (Tab. I). The total dosages per patient were then multiplied by the mean regional tender prices (unit prices), amounting to 1.21 €/IU for rFIXFc and 1.98 €/IU for rIX-FP.

TABLE I - Mean annual consumption of rFIXFc and rIX-FP per patient in prophylaxis and management of bleeding episodes

Variables	rFIXFc		rIX-FP		Reference	
	Weekly*	IP every 14 days**	Weekly*	Every 21 days*		
Unit Dose						
Prophylaxis	IU/kg per adm	48.50	101.60	49.70	99.80	(5,6)
	Frequency adm per week	1.00	0.50	1.00	0.33	(5,6)
Bleeding management	IU/kg per adm	51.80	36.60	56.36	56.36	(5,6)
	Median ABR	2.30	1.90	1.33	0.32	(5,6)
Patient weight (kg)	70	70	70	70	70	Assumption
Total Dose						
Prophylaxis	IU per year	176,540	184,912	180,908	121,091	Estimate
Bleeding	IU per year	8,340	4,868	5,247	1,262	Estimate
Total	IU per year	184,880	189,780	186,155	122,353	Estimate

ABR = annualized bleeding rate; adm = administration; IP = individualized interval prophylaxis; IU = international units; kg = kilogram; rFIXFc = recombinant extended half-life factor IX produced with Fc technology; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.

*Prophylactic administrations.

**Individualized administration with a median interval of 13.6 days. Values (unit dose) are adjusted/calculated at 14 days.



To test the robustness of the results, a univariate sensitivity analysis was developed in which a decrease in the price of rIX-FP of -10% was considered. This theoretical discount was considered instead of standard deviation in regional prices, because there is no variability for rIX-FP and a very small one for rFIXFc ($\pm 0.12\%$). In the sensitivity analysis, the costs of the two EHL rFIX concentrates were compared by assuming different treatment rates with rIX-FP, with administrations every 7 or 21 days, while only administration almost every 14 days, as in the IP regimen, was considered for rFIXFc (conservative assumption, because this is the most expensive regimen for rFIXFc) (6). Using a sample of 100 patients for each comparison arm, in what percentage of patients receiving rIX-FP every 21 days the two treatments would reach the same expenditure was calculated, considering a 10% discount for rIX-FP.

The cost analysis was carried out from the perspective of the National Healthcare Service (NHS).

Results

According to the clinical and consumption data shown in Table I, costs per patient in different regimens were estimated. Overall, as shown in Table II, the mean annual costs for treatment with rFIXFc were estimated between €224,407 (of which €214,284 was for prophylaxis) for weekly administration and €230,355 (€224,446) for administration almost every 14 days (median interval of 13.6 days). Mean annual treatment costs were higher for rIX-FP, ranging from €242,259 (€239,760) for administration every 21 days to €368,587 (€358,198) for weekly administration. Overall, it was

estimated that potential savings from using rFIXFc instead of rIX-FP were €11,904, comparing rFIXFc almost every 14 days vs rIX-FP every 21 days, and €144,180, comparing weekly rFIXFc vs weekly rIX-FP.

With a 10% discount of the rIX-FP price, that is, 1.78 €/IU, the annual cost for weekly treatment was still higher than that with rFIXFc, with an average cost of €331,356. Results show increased annual cost equivalent to +€101,001 vs rFIXFc almost every 14 days and +€106,949 vs rFIXFc for weekly administration. In contrast, a scenario with rIX-FP administered every 21 days was very similar to that with rFIXFc (both administration frequencies), with an average annual cost of €217,789. The results of the sensitivity analysis are described in Table II.

Taking the abovementioned scenario, which considers a price of 1.78 €/IU for rIX-FP, changes in expenditure in a hypothetical cohort of 200 adult patients of whom 100 were treated with rFIXFc almost every 14 days (conservative hypothesis) vs 100 treated with rIX-FP were estimated, with variable shares between weekly and 21-day therapy. The results are shown in Fig. 1. Overall, the analysis showed that with the increase in the proportion of patients treated with rIX-FP every 21 days, the total expenditure in that cohort would decrease as well as the differences vs the cohort treated with rFIXFc.

Figure 1 shows that in case 10% of 100 patients from the rIX-FP cohort receive administrations every 21 days the total cost will amount to €32.0 million vs €23.0 million in the rFIXFc cohort with a delta expenditure (rIX-FP – rFIXFc cohorts) of +€8,964,460 per 100 patients per year. Also considering that 50% of patients treated with rIX-FP had administrations

TABLE II - Mean treatment costs with rFIXFc e and rIX-FP per patient per year. Base case and sensitivity analysis

Variables	rFIXFc		rIX-FP		Reference
	Weekly*	IP every 14 days* [†]	Weekly*	Every 21 days*	
Base Case Analysis					
Base Case: Price per IU	€1.21	€1.21	€1.98	€1.98	Data on file
Total Cost per Patient/Year					
Prophylaxis	€214,284	€224,446	€358,198	€239,760	Estimate
Bleedings	€10,123	€5,909	€10,389	€2,499	Estimate
Total	€224,407	€230,355	€368,587	€242,259	Estimate
Sensitivity Analysis					
Sensitivity Analysis: Price per IU	€1.21	€1.21	€1.78	€1.78	Estimate
Total Cost per Patient/Year					
Prophylaxis	€214,284	€224,446	€322,016	€215,541	Estimate
Bleedings	€10,123	€5,909	€9,340	€2,248	Estimate
Total	€224,407	€230,355	€331,356	€217,789	Estimate

IP = individualized interval prophylaxis; IU = international units; rFIXFc = recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.

*Prophylactic administrations.

[†]Individualized administration with a median interval of 13.6 days. Values (unit dose) are adjusted/calculated at 14 days.

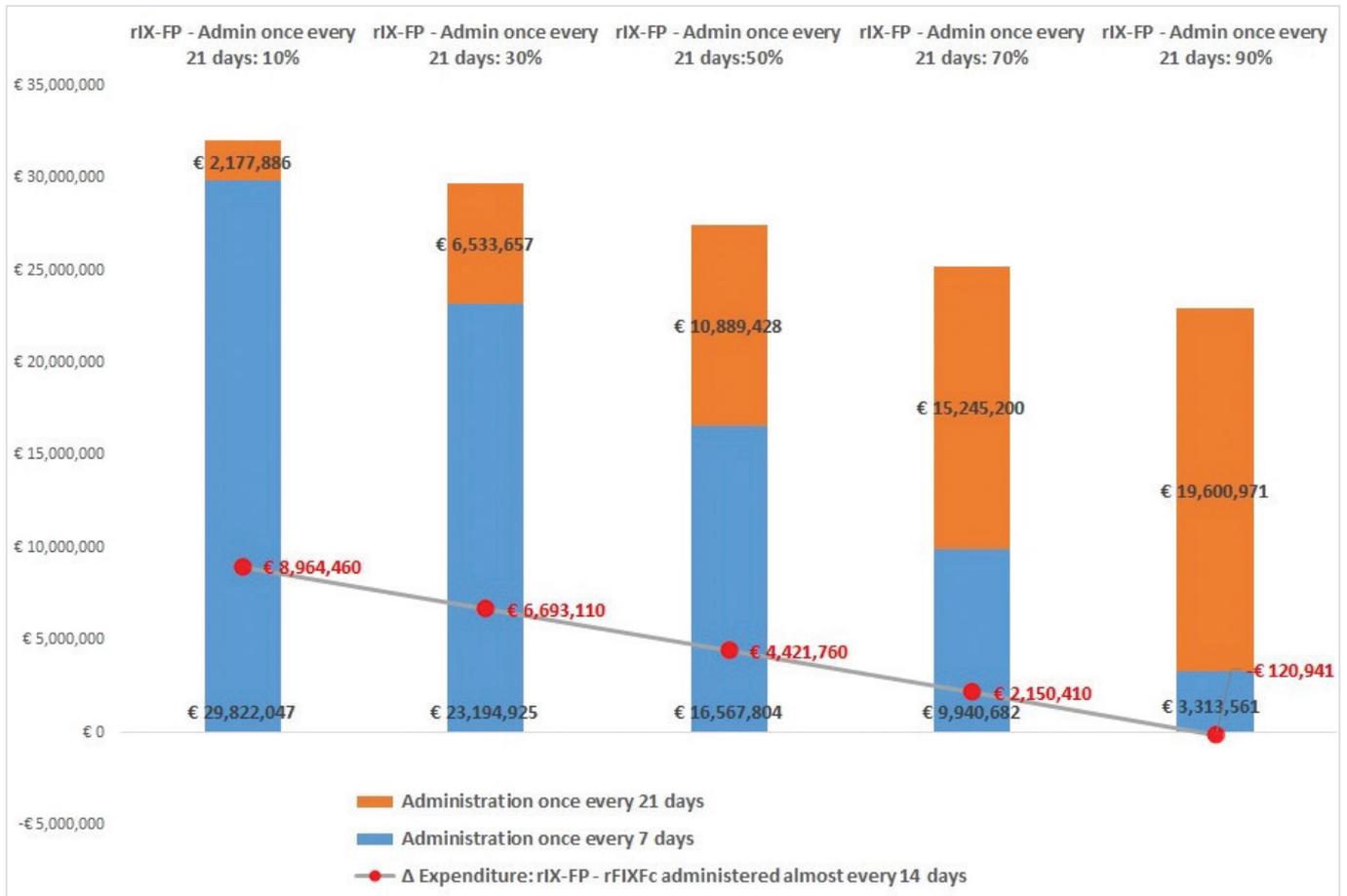


Fig. 1 - Sensitivity analysis: change in spending and savings considering a 10% discount on the rIX-FP price and percentage of patients treated with rIX-FP every 7 or 21 days.
 rFIXFc = recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein; rIX-FP = recombinant fusion protein consisting of FIX with albumin moiety.

every 21 days, this cohort shows additional expenditure of +€4,421,760 vs rFIXFc administered almost every 14 days.

Results show that rIX-FP would achieve parity cost vs rFIXFc (with administration almost every 14 days) only when at least 89% of patients were treated with administration every 21 days. It should be noted that if a comparison with rFIXFc on a weekly basis was considered, the percentage of patients treated with rIX-FP every 21 days would amount to 94%.

Discussion

The previous article mainly considered dosages in prophylaxis from the Summary of Product Characteristics (1), whereas the present analysis considered dosages and bleeding rates from the extension clinical trials (5,6). Despite the clinical studies details, the results are very similar, highlighting a significant burden of prophylaxis on the overall cost of treatment, ranging from 95% to 99% of the total cost.

The results also confirm that rFIXFc (given current prices) is the least expensive drug for the NHS, while ensuring effective control of bleeding, with an annualized bleeding rate (ABR) of 1.90/2.30 which is lower or in line with previous

published data (for both EHL rFIXs), but slightly higher than rIX-FP in the current analysis (1,5,6).

It is important to highlight that our estimation was conservative due to significant differences in study designs, which resulted in a stepwise selection of suitable patients for longer administration intervals with rIX-FP and rFIXFc (5,6). Anyhow, the ABR differences and bleeding management, from an economic point of view, have a minimum impact on total costs from 4.5% for rFIXFc weekly to 1.0% for rIX-FP (Tab. II).

Given the current prices, even if 100% of patients were treated with rIX-FP every 21 days during the year, this cohort would not reach neutral cost with rFIXFc, which remains the least expensive treatment and most economically advantageous choice for the Italian NHS. The analysis also shows that rIX-FP will reach parity cost with rFIXFc (administered almost every 14 days) only if it has a 10% discount and at least 89% of patients are treated every 21 days.

It is also very relevant that in the extension study of rIX-FP only 9 out of 59 patients (i.e. about 15%) were successfully treated with the 21 days prophylactic regimen (5), which is distant from the above-mentioned 89% estimated in our study. Differently, it must be highlighted that the



annual prophylactic mean costs of weekly administration and IP regimen with rFIXFc are very similar (6). Additional real-world data are needed to evaluate the percentage of patients treated with rIX-FP every 21 days, which, in any case, has shown a higher mean annual cost than rFIXFc, considering the actual prices of rFIX products.

Finally, it is relevant to mention that in a previous post hoc analysis, Shapiro et al studied long-term experience with extended interval dosing of rFIXFc using data up to the second data cut of B-YOND study and reported a subgroup of patients (6 out of 22), who had dosing intervals of 15-21 days (7). Nevertheless, if these rFIXFc dosing intervals were considered in our short communication, the results would still be in favour of rFIXFc.

Conclusions

Even in the light of new clinical evidence, which considers extended dosing intervals for both drugs, the use of rFIXFc over rIX-FP in the treatment of HB is still an economically advantageous choice for the Italian NHS, with overall savings, per patient per year, of about €12,000, comparing the extended administration of rFIXFc vs rIX-FP and €144,000 comparing the weekly ones. These results are confirmed by the sensitivity analyses.

Disclosures

Conflict of interest: a) AA, SL and LR are employees of Intexo Società Benefit S.r.l.; b) MEM reports personal fees from Swedish Orphan Biovitrum (Sobi), Bayer Healthcare, Biomarin, Catalyst Biosciences, CSL Behring, Grifols, Kedrion, LFB, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer,

Roche, Sanofi, Spark Therapeutics, UniQure, Takeda; c) LC and CT are employees of Sobi S.r.l., Milan, Italy.

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

References

1. Aiello A, Mancuso ME, Colombo A, Teruzzi C, Berto P. Budget impact analysis of extended half-life recombinant factor IX (rFIXFc) in the treatment of haemophilia B. *Glob Reg Health Technol Assess* 2020;7(1):40-49. [CrossRef](#)
2. Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, et al. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 3:s567-s575. [CrossRef](#)
3. Abbonizio F, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e Giampaolo A. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2018. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/14). [Online](#)
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH guidelines for the management of hemophilia. 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(S6)(suppl 6):1-158. [CrossRef PubMed](#)
5. Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petesch B, et al. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1065-1074. [CrossRef PubMed](#)
6. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: results from the B-YOND extension study. *Haemophilia.* 2020;26(6):e262-e271. [CrossRef PubMed](#)
7. Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, et al. Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):109-113. [CrossRef PubMed](#)

A multicriteria decision analysis (MCDA) applied to three long-term prophylactic treatments for hereditary angioedema in Spain

Néboa Zozaya¹, Teresa Caballero^{2,3}, Teresa González-Quevedo⁴, Pedro Gamboa Setien⁵, M^a Ángeles González⁶, Ramón Jódar⁷, José Luis Poveda-Andrés⁸, Encarna Guillén-Navarro⁹, Agustín Rivero Cuadrado¹⁰, Álvaro Hidalgo-Vega^{11,12}

¹Weber, Madrid - Spain

²Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz; Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPaz), Madrid - Spain

³Center for Biomedical Research Network on Rare Diseases (CIBERER U754), Madrid - Spain

⁴Unidad de Referencia de Angioedema para Andalucía, Unidad de Alergología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla - Spain

⁵Unidad de Alergología, Hospital Universitario de Cruces, Bizcaia - Spain

⁶Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid - Spain

⁷Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona - Spain

⁸Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari y Politècnic la Fe, Valencia - Spain

⁹Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca Universidad de Murcia, CIBERER-ISCIII, Murcia - Spain

¹⁰Hospital Universitario La Paz, Madrid - Spain

¹¹Fundación Weber, Madrid - Spain

¹²Universidad de Castilla-La Mancha, Toledo - Spain

ABSTRACT

Introduction: Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disease that impairs quality of life and could be life-threatening. The aim of this study was to apply a multicriteria decision analysis to assess the value of three long-term prophylactic (LTP) therapies for HAE in Spain.

Methods: A multidisciplinary committee of 10 experts assessed the value of lanadelumab (subcutaneous use), C1-inhibitor (C1-INH; intravenous), and danazol (orally), using placebo as comparator. We followed the EVIDEM methodology that considers a set of 13 quantitative criteria. The overall estimated value of each intervention was obtained combining the weighting of each criterion with the scoring of each intervention in each criterion. We used two alternative weighting methods: hierarchical point allocation (HPA) and direct rating scale (DRS). A reevaluation of weightings and scores was performed.

Results: Lanadelumab obtained higher mean scores than C1-INH and danazol in all criteria, except for the cost of the intervention and clinical practice guidelines. Under the HPA method, the estimated values were 0.51 (95% confidence interval [CI]: 0.44-0.58) for lanadelumab, 0.47 (95%CI: 0.41-0.53) for C1-INH, and 0.31 (95%CI: 0.24-0.39) for danazol. Similar results were obtained with the DRS method: 0.51 (95%CI: 0.42-0.60), 0.47 (95%CI: 0.40-0.54), and 0.27 (95%CI: 0.18-0.37), respectively. The comparative cost of the intervention was the only criterion that contributed negatively to the values of lanadelumab and C1-INH. For danazol, four criteria contributed negatively, mainly comparative safety.

Conclusion: Lanadelumab was assessed as a high-value intervention, better than C1-INH and substantially better than danazol for LTP treatment of HAE.

Keywords: Drugs evaluation, Hereditary angioedema, Lanadelumab, Multicriteria decision analysis (MCDA), Rare disease

Received: August 24, 2021

Accepted: December 15, 2021

Published online: January 25, 2022

Corresponding author:

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

Introduction

Health systems are faced with an increasing challenge associated with the funding of new and often high-cost medicines in a timely manner (1). There is increasing recognition that conventional appraisal approaches may be unsuitable for assessing the value of rare disease treatments (2). The inherent characteristics of rare diseases include scarcity of



knowledge on the natural history of the disease, clinical trials limited by small heterogeneous populations, poor scientific background, little consensus in the endpoints of clinical trials, and uncertainty in cost-effectiveness estimates (3,4).

Given their peculiarities, orphan drugs often fail to meet the cost-effectiveness thresholds established by health technology agencies; hence, there is a debate on whether traditional assessment methods are still appropriate for these products, as they do not consider any criteria other than efficacy, safety, and cost (5,6). Thus, assessment of the value of a drug targeted for a rare disease's treatment should be more holistic, requiring a broader perspective that covers the patient, healthcare system, and societal levels, as well as a wider criteria framework (7-9).

The multicriteria decision analysis (MCDA) is an increasingly used tool that could help in providing a structured, multidimensional, and transparent approach to the evaluation of drugs (10). By explicitly considering a wide range of factors and the contribution of each one of them to the decision-making process, it can be particularly useful for the evaluation of drugs targeted for rare diseases, as a complement to standard economic evaluations and budget impact analyses (9,10).

The multiplicity of issues, including uncertainty and ethical dilemmas, involved in appraising interventions for low-prevalence diseases suggest that MCDA, based on a holistic definition of value, is uniquely suited for decision-making (11). A reflective MCDA methodology that promotes the sharing of diverse perspectives could be useful to incorporate the vision of the different actors involved and to enhance the predictability of the process (12-14).

Hereditary angioedema (HAE) is a lifelong, rare, genetic, debilitating, and life-threatening disease characterized by unpredictable, acute, and recurrent episodes of edema (15). HAE has a significant impact on the lives of patients, both physically and emotionally, affecting their daily activities, work, and school life (16-18). There are several therapies approved by the European Medicines Agency (EMA) for HAE, none of them being curative. The goal of the treatment is to minimize the burden of the disease on patients and to ensure that they can live a life as close as possible to normal (19-21). The aim of long-term prophylactic (LTP) treatment or maintenance treatment is to prevent angioedema attacks from occurring or, at least, to reduce their frequency and severity.

The purpose of this study was to apply a MCDA to assess the value of three LTP therapies for HAE in the Spanish context, from a broad perspective. Specifically, we aimed to assess the value of danazol (the most commonly used standard treatment to date), plasma-derived C1-inhibitor (C1-INH) (Cinryze®) (substitution treatment), and lanadelumab (a new treatment, the only LTP C1-INH approved by EMA at the time of the study). This assessment can provide useful information that could help to make better decisions about the use of any of these three interventions.

Methods

Study design

The current study assessed the value of the three LTP treatments available for HAE, using placebo as comparator for

each of them: lanadelumab (subcutaneous administration), C1-INH (intravenous), and danazol (oral). It was designed following published good methodological practices (22,23) on the field-tested Evidence and Value: Impact on Decision-Making (EVIDEM) framework (version 4.0) (24). The EVIDEM framework stimulates structured reflection from stakeholders through a set of 13 quantitative criteria grouped into five domains (CORE Model), regarding the need for intervention (three criteria), the comparative outcomes of the intervention (three criteria), the type of benefit of the intervention (two criteria), the economic consequences of the intervention (three criteria), and the knowledge about the intervention (two criteria).

Panel design and training

In order to gather insights from a broad range of perspectives, a multidisciplinary panel of 10 experts was invited to participate in a face-to-face MCDA session held in March 2019 in Madrid. Experts were chosen according to their professional profile and experience in the management of HAE, trying to achieve a balanced geographical representation (six different Spanish Autonomous Communities were represented). Experts comprised three allergists, three hospital pharmacists, one national and one regional ex-payer, and two representatives of the Spanish Hereditary Angioedema Association. The session was chaired by the consultancy firm WEBER (Madrid, Spain). WEBER was responsible for training this group of experts on MCDA, explaining them in detail the methodology and its interpretation, and providing examples.

Evidence matrix

A comprehensive literature review was conducted by WEBER to retrieve relevant information for each of the 13 EVIDEM criteria assessed. The available evidence was used to develop an evidence matrix regarding the burden of the disease, its current epidemiology and management in Spain, and the three assessed drugs (summarized in Tab. I). Evidence was obtained from major biomedical literature databases (PubMed/Medline), clinical trial registries, published hospital evaluation reports, clinical practice guidelines (CPGs), and official European and Spanish healthcare evaluation bodies' webpages.

Clinical, safety, and patient-reported outcomes (PROs) evidence for the assessed drugs was obtained from all active controlled randomized clinical trials, observational studies, and product monograph (Summary of Product Characteristics, European Public Assessment Reports) available. Evidence was organized in a descriptive, summarized, and structured way. It was reviewed and validated by the three committee's allergists. The final version of this summary of relevant literature (evidence matrix), which was later shared with the whole experts' panel members during the presentational meeting held, comprised a total of 190 bibliographic references.

Criteria weighting and scoring

Weights represent the trade-off between criteria and thus reveal which aspects of the three compared treatments were



the most valued by each panelist. During the session, committee members were instructed to assign weights to each of the 13 criteria of the MCDA model, to explicit their individual perspective on their relative importance, done independently from the assessed interventions. A direct rating scale was used where each participant gave a relative weight per criterion using a nonhierarchical simple 5-point scale (1 = lowest relative importance, 5 = highest relative importance) (22).

To appraise the interventions, committee members were instructed to score each criterion individually, based on the evidence matrix and their own experience and perception. Each expert assigned a score to each of the 13 criteria for the three interventions evaluated. Some of the criteria are defined by EVIDEM as absolute (i.e., severity of the disease), while others are defined as relative, as they are used to compare different alternatives (i.e., effectiveness). The scores ranged from 0 to 5 when the criterion was absolute, and from -5 to 5 when it was relative to a comparator. At the time of this study, we did not identify any head-to-head or indirect comparisons of any of the assessed drugs. For this reason, the comparators adopted were those used in the pivotal clinical trials of the respective interventions (placebo).

Data analysis

The overall MCDA estimated value of each drug was obtained by means of an additive linear model that combined all criteria value contributions. The value contribution of each criterion was calculated as the product of its individual normalized weight and score of each intervention in each criterion. The maximum possible overall value was +1 and the minimum -1. In particular, the following formula was used:

$$V = \sum_{x=1}^n V_x = \sum_{x=1}^n \left(\frac{w_x}{\sum W_n} S_x \right)$$

where V is the total estimated value, V_x the value contribution of the criterion x , W_x the weighting of the criterion x ,

$\sum W_n$ the sum of all weights, and S_x the normalized scoring of criterion x (in a scale from -1 to 1, by dividing the score by 5, which is the maximum possible value).

Scenario analysis

An alternative weighting method (100 points allocation) was applied to test whether the total estimated values of the assessed drugs would change under a different preference elicitation approach. Each panelist distributed 100 points between the five domains of the framework, according to their relative importance (the greater the importance, the more points), and then distributed 100 points between the criteria included in each domain. Normalized weights were obtained.

To address structural uncertainty, a scenario analysis was also conducted to better understand whether the results from the MCDA exercise would differ by using a different set of criteria. This is done in accordance with the EVIDEM methodology, which suggests a flexible and adaptive approach to the context of decision-making (22,24). In this scenario analysis, the criterion “Expert consensus/clinical practice guidelines” was omitted, under the basis that it may penalize innovative treatments that have not yet been included in the CPGs for timing reasons.

Results

Participants assigned the highest weight to disease severity, with the greatest consensus (4.50 points ± 0.71 standard deviation [SD]), followed by comparative safety/tolerability, type of therapeutic benefit, and quality of evidence (4.10 points ± [0.74-0.88]). The lowest mean weights were assigned to expert consensus/clinical practice guidelines and size of affected population, both with 2.80 points. The greatest variability in the range of responses occurred in the size of affected population (SD: 1.40), followed by unmet needs (SD: 1.20) (Fig. 1).

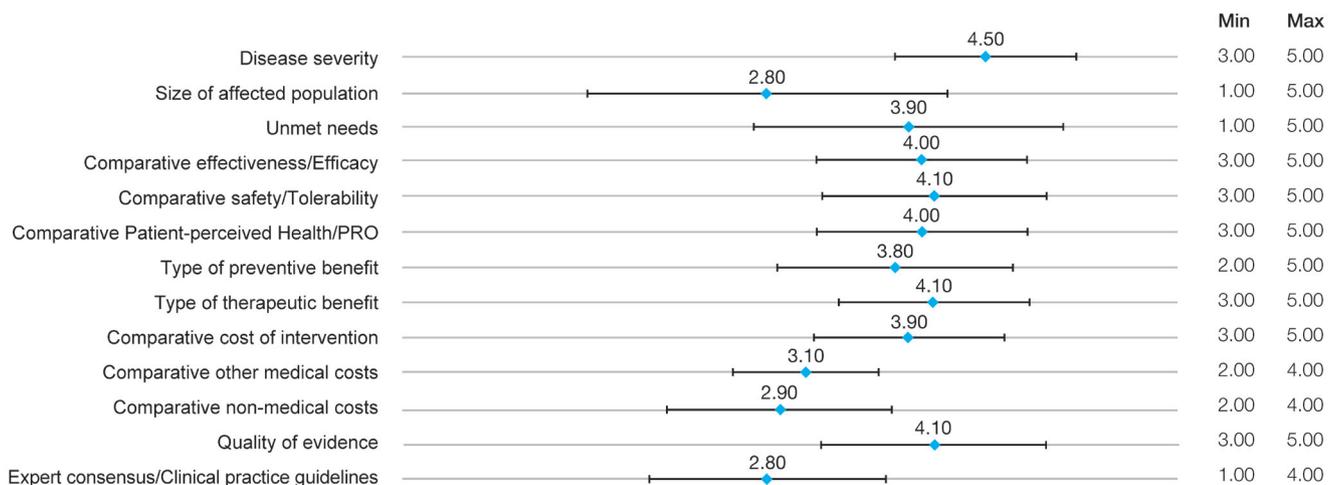


Fig. 1 - Results of panelists’ weights in the multicriteria decision analysis. PRO: patient-reported outcome. Mean weights are used.

Scoring of interventions

Lanadelumab obtained higher mean scores than the C1-INH and danazol in all criteria, except for the cost of the intervention and CPG (Fig. 2). Efficacy obtained the highest mean score with a high degree of consensus (4.10 points ± 0.57), followed by type of preventive benefit (3.95 points ± 0.50). Lanadelumab was perceived as a valuable drug in terms of patient’s quality of life (mean scores for the PRO criterion: 3.80 points ±0.79). The comparative cost of the intervention was the only criterion where lanadelumab obtained a negative average score (−3.8 ±0.92), considering an average cost per patient of €224,000 in the first year of treatment and €194,000 in the following years. At the time of the study, the approval of a marketing and reimbursing price for lanadelumab had not been yet established in Spain, so a hypothetical price was used based on proprietary data supplied by the manufacturer. The other two cost criteria were scored positively: other healthcare costs (2.85 ± 1.42) and non-healthcare costs (3.55 ± 0.69), representing a belief that the implementation of this drug generates an offset effect. The quality of the evidence supporting lanadelumab was perceived as very good by panelists (3.60 ± 0.70). By contrast, CPG was scored close to 0, representing the fact that CPGs had not been updated with the latest innovation therapies and therefore did not include lanadelumab at the time of the study. The greatest variability occurred in the comparative safety profile (SD: 2.67).

For the C1-INH, efficacy was the criterion with the highest mean score, with a high degree of consensus (3.50 points ± 0.53), followed by CPGs (3.40 points ± 1.17) (CPGs place C1-INH as first-line treatment). The only criterion with a negative score was also the comparative cost of the intervention vs. placebo (−2.50 ±0.97), considering an average annual cost per patient of between €112,000 and €148,000. The other two cost criteria were scored positively. The greatest variability also occurred in the comparative safety profile (SD: 2.69), while the highest consensus was found in quality of the evidence (SD: 0.42).

For danazol, the highest score was also given to the efficacy criterion (3.0 points ± 1.33). The panelists emphasized that danazol is only effective in some subgroups of patients

whose disease can be controlled by low doses of the drug. Four of the criteria were negatively scored vs. placebo: safety, comparative cost of intervention, other medical costs, and nonmedical costs. The lowest score was given to the comparative safety profile of danazol vs. placebo, with a high consensus (−3.50 ±0.71). It was linked with the frequent adverse effects associated with danazol (25-27). The intervention cost was scored close to 0 (−0.60 ± 0.70), due to the low annual cost of this oral treatment (about €70 per patient annually in Spain). By contrast, other medical costs were scored negatively with a large variability (−1.10 ±2.69), because of potential increases in hospitalizations, medical visits, etc., due to the lower control of the disease and the poor safety profile of danazol.

Overall total value

Lanadelumab obtained a mean total value estimate of 0.506 points (95% CI: 0.437-0.576), which was higher than the value obtained by C1-INH (0.466 [95% CI: 0.408 – 0.523]) and much higher than the one obtained by danazol (0.272 [95% CI: 0.187-0.356]) (Fig. 3).

Differences among stakeholders were observed. Patients were the group who valued lanadelumab the highest (0.591 points), followed by physicians (0.523 points), while pharmacists were the group who valued it the lowest (0.448). The greatest consensus was found among patients and physicians (SD: 0.023 and SD: 0.036, respectively), showing the patient and clinical perceived benefit of lanadelumab. By contrast, the lowest consensus was obtained for hospital pharmacists (SD: 0.202).

Scenario analysis

In the first scenario analyses, the use of an alternative weighting method (100 points allocation) resulted in changes of 0.5% in the overall value estimates for lanadelumab (0.509 in the alternative method vs. 0.506 in the base case scenario); 1.6% in the value for the C1-INH (0.473 vs. 0.466) and 14.9% in the value for danazol (0.312 vs. 0.272). The main explanation for those changes is given by the difference of weights provided for disease severity (13% on the alternative method vs. 9% on the base case), comparative patient-perceived

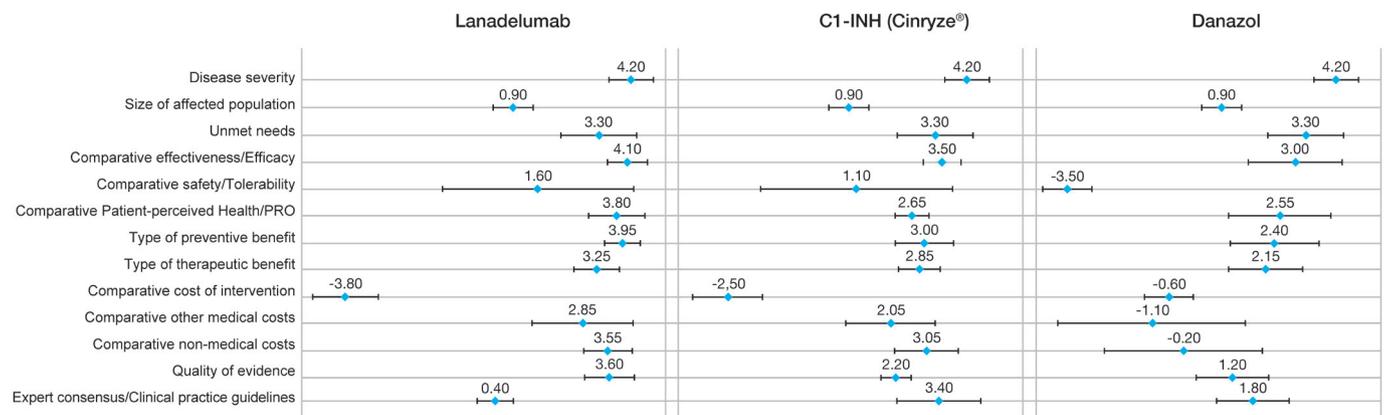


Fig. 2 - Mean scores of each intervention. C1-INH: C1-inhibitor; PRO: patient-reported outcome.



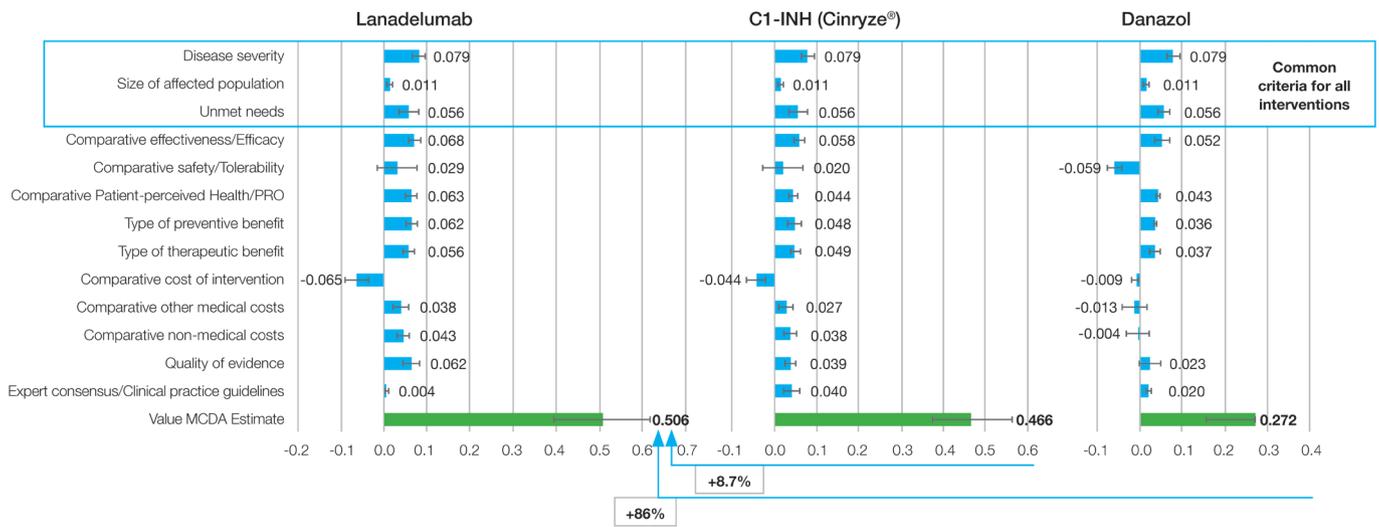


Fig. 3 - Mean value contribution of each intervention.
 C1-INH: C1-inhibitor; MCDA: multicriteria decision analysis; PRO: patient-reported outcome.

health/PRO (6% vs. 8%) and comparative nonmedical costs (4% vs. 6%).

The second scenario analysis consisted of the exclusion of the GPC criterion from the base case criteria set. This was done as, at the time of the meeting, lanadelumab was not yet included in any GPC, given Food and Drug Administration (FDA) approval had not been obtained. This change resulted in an increase of the mean value estimated for lanadelumab (0.533 vs. 0.506) and a decrease for the C1-INH (0.451 vs. 0.466) and danazol (0.267 vs. 0.272).

Discussion

To our knowledge, this is the first MCDA applied to three treatments with different routes of administration for a rare disease. The results suggest that lanadelumab, a new prophylactic treatment for HAE, is perceived as a high-value intervention (0.51 points), better than the C1-INH (0.47 points) and substantially better than danazol (0.27 points).

The estimated values of lanadelumab and the C1-INH were similar or slightly above the values obtained for other innovative drugs to which the MCDA-EVIDEM framework was applied (between 0.33 and 0.51) (11,14,28-32). However, the value estimates in this study are not intended to be used in a prescriptive manner, and the valuation obtained is neither generalizable to other comparators nor lasting over time.

Disease severity, quality of evidence, and type of therapeutic benefit were the highest-ranked criteria for panelists. However, we observed notable differences between different types of stakeholders (in weighting, scoring, and understanding of the methodology). Although the study did not have the power to measure variations across categories of stakeholders, a subgroup analysis suggests that patient representatives tended to assign higher weights to disease severity than other panelists and lower weights to comparative costs, and this highlights the importance of applying a multidisciplinary perspective to this context.

The comparative cost of the intervention was the only criterion where lanadelumab obtained a negative average score. The other two cost criteria were scored positively, suggesting that the treatment could produce savings on other healthcare costs and non-healthcare costs. The latter may be associated with the potential reduction of working or teaching hours lost due to the better control of the disease and the more appropriate route of administration and posology. This highlights the need to assess the value from a holistic point of view that takes into account other related costs from a social perspective.

The literature about MCDA methodology suggests that it is increasingly being used in the context of appraising orphan drugs (9,33). It has been field-tested and implemented in various real-world settings, including Spain, where the HTA body in Catalonia has explored its suitability to appraise orphan drugs (12,34). We have used the EVIDEM methodology, an open-source, collaboratively developed MCDA framework designed to appraise the holistic value of healthcare interventions. It has been considered as a flexible approach with the potential to assist in decision-making about reimbursement for orphan drugs (9). However, according to some experts, further research regarding its application must be conducted (35).

This study has some limitations: (1) Inherent limitations of the EVIDEM approach: a fixed set of criteria which may exclude relevant criteria while considering nonrelevant criteria, such as CPGs. (2) The 10-member panel could be considered small to be regarded as representative at a national level. Nevertheless, the number of experts included is in line with that in other MCDA studies carried out for a specific intervention (8-19 experts) (11,28,29). (3) The analysis involves some cognitive complexity, especially because several drugs were evaluated simultaneously. This has potentially led to response inconsistencies, detected during the meeting, which were corrected, yielding more consistent and reliable results. Inconsistencies have been also detected in



TABLE I - Summary of the evidence matrix used for the assessment

Domain	Criteria	Lanadelumab	C1-INH (human)	Danazol
Need for intervention	1. Disease severity	Clinical characteristics of the disease (attacks of swelling and laryngeal attacks). HAE can impair patients' ability to perform daily activities and this effect becomes more pronounced as pain severity increases. Psychological burden.		
	2. Size of affected population	Prevalence of HAE patients aged 12 years or older requiring long-term preventive treatment in Spain: ~0.95-1.74/100,000 inhabitants (between 392 and 720 patients).		
	3. Unmet needs	No curative treatment exists for HAE. Therapy recommendations of WAO.		
Comparative outcomes of intervention	4. Comparative effectiveness/ efficacy	HELP study: RCT. Reduction of attacks (73% to 87%) compared with placebo, and reduction of attack severity.	Crossover RCT prophylactic treatment: Reduction of frequency (mean 6.26 vs. 12.73 attack over 12 weeks), severity, and duration of HAE attacks. Single-arm, open-label extension study: decrease in monthly rate of HAE attacks (0.47 vs. 4.7 attacks/month).	RCT: HAE attacks occurred in 2.2% of patients with danazol vs. 93.6% with placebo.
	5. Comparative safety/ tolerability	The majority (98.5%) of adverse events in HELP study were mild to moderate in severity.	The majority of adverse events reported in the pivotal trials were of mild or moderate severity.	Significant potential risks and an unfavorable adverse event profile.
	6. Comparative patient-perceived health/PRO	Patients-improved HRQoL (Angioedema Quality of Life questionnaire). Subcutaneous route.	Improvement in HRQoL (SF-36 scores). Intravenous route.	Inferior in HRQoL to alternative treatments such as C1-INH. Orally.
Type of benefit of intervention	7. Type of preventive benefit	More patients in the lanadelumab treatment group were attack-free than placebo (39-44% vs. 2%).	Extension study: significant reduction in the frequency of attacks against historical rates.	Pivotal clinical trial and in clinical practice: danazol is effective in reducing the number of HAE attacks.
	8. Type of therapeutic benefit	Lanadelumab does not cure HAE, but reduces the severity and frequency of HAE attacks.	C1-INH does not cure HAE, but reduces the severity and frequency of HAE attacks.	Danazol does not cure HAE, but reduces the proportion of HAE attacks.
Economic consequences of intervention	9. Comparative cost of intervention	Cost per patient (hypothetical price: data supplied by the manufacturer): €224,000 in the first year and €194,000 in the following years.	Annual cost per patient: between €112,000 and €148,000.	Annual cost per patient in Spain: approx. €70.
	10. Comparative other medical costs	HAE attacks can require emergency care or hospitalization, imposing a costly burden on health systems. The health cost of the patient with HAE depends on the severity of the attacks (a severe attack costs 20 times more than a mild attack, and a moderate attack three times more than a mild attack).		
		Lanadelumab reduced the number of moderate or serious attacks by between 70% and 83% vs. placebo.	C1-INH reduced the number of serious attacks by 32% vs. placebo.	The long-term use of danazol is associated with important adverse events.
	11. Comparative nonmedical costs	The indirect cost for acute attacks was estimated at €11.2 when the treatment was subcutaneous with icatibant; 43% of the indirect cost was due to productivity losses. Lanadelumab trials: more attack-free days per month than placebo (21% more).	C1-INH trials: days without swelling were 10 vs. 30 with placebo. (Attack-free days were not analyzed).	Work/school absence: 24 days/year with danazol, and 0 days/year with C1 inhibitor.
Knowledge about intervention	12. Quality of evidence	HELP study: ICER Evidence Report assigned a "promising but inconclusive (P/I) rating."	Pivotal trial for C1-INH: ICER Evidence Report judged "to be of fair quality."	Pivotal study of danazol: poor quality of evidence.
	13. Expert consensus/ clinical practice guidelines	Clinical practice guidelines still did not include it (at the time of this exercise)	WAO recommends plasma-derived C1-INH for long-term prophylaxis as a first-line use.	WAO suggests androgens for second-line use, noting their adverse androgenic and anabolic effects, drug interactions, and contraindications.

C1-INH = C1-inhibitor; HAE = hereditary angioedema; HRQoL = health-related quality of life; ICER = Institute for Clinical and Economic Review; RCT = randomized controlled trial; WAO = World Allergy Organization.

other MCDA studies (22,36), which reinforces the importance of training experts on MCDA before carrying out the project. (4) At the time of the study, the availability of some pieces of evidence for the three treatments evaluated was limited. For certain aspects of the evaluation, lack of relevant or up-to-date evidence (e.g., guidelines) may have affected the assessments. (5) We have not taken into account the qualitative criteria proposed by EVIDEM, which are much more subjective and complicated to score, but could help to better understand the ethical value of treatments. (6) We did not take into account the potential differences in the randomized controlled trial study samples.

Conclusions

The MCDA methodology allowed for a detailed analysis and discussion of the overall value of lanadelumab in HAE prophylactic treatment in a systematic, objective, and transparent way. The exercise also permitted a multidisciplinary group of Spanish patients, clinicians, and decision-makers to identify and express what matters to them in this scenario, considering a wide range of factors that may impact the decision. Lanadelumab was perceived as a highly valued intervention when compared with the C1-INH and danazol, in all evaluated criteria, except for its cost.

Abbreviations (alphabetical order)

AEMPS = Spanish Medicines Agency (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*); C1-INH = C1-inhibitor; CPG = clinical practice guidelines; DRS = direct rating scale; EMA = European Medicines Agency; EVIDEM = Evidence and Value: Impact on Decision-Making; HAE = hereditary angioedema; HPA = hierarchical point allocation; HRQoL = health-related quality of life; LTP therapy = long-term prophylactic therapy; MCDA = multicriteria decision analysis; ORPH-VAL = European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases; PRO = patient-reported outcome; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation.

Disclosures

Competing interests: **TC** has received grant research support and/or speaker/consultancy fees from BioCryst, CSL-Behring, Novartis, Octapharma, Pharming NV, and Takeda; has received funding to attend conferences/educational events from CSL Behring, Novartis, and Takeda; is/has been a clinical trial/registry investigator for Biocryst, CSL Behring, Novartis, Pharming NV, and Takeda and is a researcher from the IdiPaz program to promote research activities. **EGN** has received grant research support and/or speaker/consultancy fees and/or scientific meeting coverage from Alnylam, Biomarin, Genzyme, Takeda, and UCB. **PG** has received speaker/consultancy fees from Takeda and Roxall. **TGQ, MAG, RJ, JLPA, and ARC** received funding from Takeda related to the hours dedicated to this project. **NZ** and **AH** work for Weber and Weber Foundation, consulting companies which have received funding from Takeda to develop this project. Funding: Takeda Pharmaceutical Company Limited funded the development of this study. The funding body had no role in the design of the study, collection, analysis, and interpretation of data, nor in writing the manuscript.

Author's contribution: **AH** and **NZ** have been responsible for the conceptualization and design of the work. **TC, TGQ, PG, MAG, RJ, JLPA, EGN, ARC** have generated the data. **NZ** has analyzed and interpreted

the data, as well as developed the draft of this manuscript. All authors have reviewed and approved this manuscript.

Availability of data and material: The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate: Not applicable.

Consent for publication: Not applicable.

References

- Godman B, Malmström RE, Diogene E, et al. Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(1):77-94. [CrossRef PubMed](#)
- Nicod E, Whittall A, Drummond M, Facey K. Are supplemental appraisal/reimbursement processes needed for rare disease treatments? An international comparison of country approaches. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):189. [CrossRef PubMed](#)
- Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens JA, Simoens S. Clinical evidence for orphan medicinal products – a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):164. [CrossRef PubMed](#)
- Picavet E, Morel T, Cassiman D, Simoens S. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):62. [CrossRef PubMed](#)
- Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Multi-criteria decision analysis for assessment and appraisal of orphan drugs. *Front Public Health* [Internet]. 2016;4:214. [Accessed February 2017] [CrossRef](#)
- Simoens S. Health technologies for rare diseases: does conventional HTA still apply? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(3):315-317. [CrossRef PubMed](#)
- 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;12:50. [CrossRef](#)
- Schlender M, Garattini S, Kolominsky-Rabas P, et al. Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement. *J Mark Access Health Policy*. 2016;4:33039. [PubMed CrossRef](#)
- Badia X, Chugani D, Abad MR, et al. Development and validation of an MCDA framework for evaluation and decision-making of orphan drugs in Spain. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2019;7(7-8):363-372. [CrossRef](#)
- Drake JI, de Hart JCT, Monleón C, Toro W, Valentim J. Utilization of multiple-criteria decision analysis (MCDA) to support healthcare decision-making FIFARMA, 2016. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5(1):1360545. [CrossRef PubMed](#)
- Wagner M, Khoury H, Bennetts L, et al. Appraising the holistic value of lenvatinib for radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer: a multi-country study applying pragmatic MCDA. *BMC Cancer*. 2017;17(1):272. [CrossRef PubMed](#)
- Guarga L, Badia X, Obach M, et al. Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service (CatSalut). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):157. [CrossRef PubMed](#)
- Wagner M, Samaha D, Cuervo J, et al. Applying reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to patient-clinician shared decision-making on the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) in the Spanish context. *Adv Ther*. 2018;35(8):1215-1231. [CrossRef PubMed](#)
- Jiménez A, Ais A, Beaudet A, Gil A. Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multicriteria decision analysis (MCDA). *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:220. [CrossRef PubMed](#)



15. Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. [Hereditary angioedema]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(8):356-365. [CrossRef PubMed](#)
16. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):673-679. [CrossRef PubMed](#)
17. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):407-414. [CrossRef PubMed](#)
18. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):99. [CrossRef PubMed](#)
19. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-S131. [CrossRef PubMed](#)
20. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S30-S40. [CrossRef PubMed](#)
21. Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med*. 2016;48(4):256-267. [CrossRef PubMed](#)
22. Thokala P, Devlin N, Marsh K, et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016;19(1):1-13. [CrossRef PubMed](#)
23. Marsh K, Ilzerman M, Thokala P, et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – emerging good practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016;19(2):125-137. [CrossRef PubMed](#)
24. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging Health Technology Assessment (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with Multicriteria Decision Analysis (MCDA): Applying the EVIDEM Framework to Medicines Appraisal. *Med Decis Making*. 2012;32(2):376-88. [CrossRef PubMed](#)
25. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-1596. [CrossRef PubMed](#)
26. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(2):153-161. [CrossRef PubMed](#)
27. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):50. [PubMed CrossRef](#)
28. Garau M, Hampson G, Devlin N, Mazzanti NA, Profico A. Applying a Multicriteria Decision Analysis (MCDA) approach to elicit stakeholders' preferences in Italy: The case of obinutuzumab for rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *PharmacoEcon Open*. 2018;2(2):153-163. [CrossRef PubMed](#)
29. Tony M, Wagner M, Khoury H, et al. Bridging health technology assessment (HTA) with multicriteria decision analyses (MCDA): field testing of the EVIDEM framework for coverage decisions by a public payer in Canada. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):329. [CrossRef PubMed](#)
30. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Grégoire J-P, Deal C. Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decision-making framework to growth hormone for Turner syndrome patients. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010;8(1):4. [CrossRef PubMed](#)
31. Zozaya N, Martínez-Galdeano L, Alcalá B, et al. Determining the value of two biologic drugs for chronic inflammatory skin diseases: results of a multi-criteria decision analysis. *BioDrugs*. 2018;32(3):281-291. [CrossRef PubMed](#)
32. 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](#)
33. Zozaya González, N, Oliva Moreno, J, Hidalgo Vega, A. Multi-Criteria Decision Analysis in Healthcare: its usefulness and limitations for decision making [Internet]. Fundación Weber. Madrid (Spain): Fundación Weber; 2018. (Accessed August 2021) [Online](#)
34. Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, et al. Drug evaluation and decision making in Catalonia: development and validation of a methodological framework based on Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) for orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(1):111-120. [CrossRef PubMed](#)
35. Friedmann C, Levy P, Hensel P, Hiligsmann M. Using multi-criteria decision analysis to appraise orphan drugs: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(2):135-146. [CrossRef PubMed](#)
36. Angelis A, Kanavos P. Value-based assessment of new medical technologies: towards a robust methodological framework for the application of multiple criteria decision analysis in the context of health technology assessment. *PharmacoEconomics*. 2016;34(5):435-446. [CrossRef PubMed](#)

Budget Impact di afatinib per il trattamento in prima linea del Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) con mutazioni non comuni EGFR

Giuseppe Pompilio¹, Alessandro Morabito², Diego L. Cortinovis³, Davide Integlia¹

¹Isheo srl, Roma - Italy

²Direttore Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare Istituto Nazionale Tumori di Napoli - Fondazione G. Pascale, Napoli - Italy

³Direttore F.F. S.C. Oncologia Medica ASST MONZA - Italy

Budget Impact Analysis of afatinib for first-line treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients with uncommon EGFR mutations

Background: The current clinical practice for patients affected by Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with uncommon mutation is based on afatinib and osimertinib, second and third generation of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) respectively. For uncommon EGFR mutations, it is still unclear which EGFR TKI is most effective, since there are few dedicated prospective studies and Next Generation Sequencing (NGS) techniques trace an increasingly large and sometimes little-known population of EGFR mutations.

Objective: To determine the economic impact associated to afatinib and osimertinib, a Budget Impact model considering a 3-year time horizon with two scenarios was developed: a first scenario, called AS IS, based on treatment with afatinib and osimertinib according to a distribution of market shares as emerged from clinical practice; a second suitable scenario, called TO BE, based on reviewed literature data, assuming for each year a 10%, 15% and 20% increase in afatinib use, respectively.

Methods: Budget Impact analysis was conducted using a dynamic cohort model, in which the annual number of patients with NSCLC and uncommon mutations was equally distributed over 12 months. Progression-free survival (PFS) data for afatinib and osimertinib were extrapolated up to 36 months from published Kaplan Meier curves, and then the number of patients was estimated for each treatment.

Results: The increase of 10% in afatinib use allowed a saving of drug acquisition costs for the Italian NHS, over the 3-year time horizon, of -€ 622,432. The univariate sensitivity analysis shows the market share of osimertinib to be the parameter significantly affecting the results achieved in the base case.

Conclusions: The potential increase in the use of afatinib in patients with NSCLC and uncommon mutations leads to lower drug acquisition costs, lower Budget Impact and a saving of money for the Italian NHS.

Keywords: Afatinib, Budget Impact, NSCLC, Osimertinib, Uncommon mutation

Introduzione

Il cancro del polmone, classificato secondo la diagnosi in carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) e in carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), è la causa più comune di morte per cancro, con una stima di 1,6 milioni di

morti ogni anno in tutto il mondo (1); in Italia, nel 2020, sono 34.000 i decessi stimati (2). Secondo l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), il NSCLC rappresenta l'84% di tutti i tumori diagnosticati al polmone (3), con una suddivisione in 3 principali sottotipi istologici: adenocarcinoma (circa il 60%), carcinoma a cellule squamose (circa il 35%) e carcinoma a grandi cellule (circa il 15%, sebbene questa tipologia sia in diminuzione) (4,5).

Il tasso di sopravvivenza globale a 60 mesi per NSCLC rimane basso, con una variazione legata allo stadio della malattia: dal 68% nei pazienti con malattia allo stadio IB allo 0%-15% nei pazienti con malattia allo stadio IVA-IVB (6).

Alcuni fattori ambientali e lo stile di vita sono stati associati all'aumento di rischio di sviluppo del cancro ai polmoni: tra questi fattori il fumo di sigaretta è il più importante. Si stima che l'abitudine al tabagismo comporti l'85%-90% dei tumori polmonari, mentre difficile da stimare è l'impatto del fumo passivo (second hand smoking exposure) (7,8).

Received: October 26, 2021

Accepted: January 4, 2022

Published online: January 31, 2022

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Giuseppe Pompilio
Isheo srl
Via Pinerolo 2
00182 Roma - Italy
g.pompilio@isheo.com



Sebbene tutti i principali sottotipi istologici di NSCLC siano legati al fumo, l'associazione è più forte con il carcinoma polmonare a cellule squamose (LUSC) e lo SCLC rispetto all'adenocarcinoma polmonare (LUAD), essendo quest'ultima l'istologia più comune nei non fumatori (9).

Il cancro del polmone è una malattia genotipicamente eterogenea e la comprensione della sua biologia è fondamentale per lo sviluppo di terapie efficaci. Storicamente la prima categoria di pazienti affetti da neoplasia polmonare sostenuta da un'alterazione molecolare definita "driver" è quella dei pazienti con carcinoma polmonare NSCLC con una mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Questi sono un gruppo di pazienti con caratteristiche clinico-patologiche, prognosi e trattamento diversi rispetto ad altri pazienti con NSCLC e rappresentano circa il 13-15% dei pazienti affetti da adenocarcinoma nella popolazione caucasica (10).

A oggi, un approccio terapeutico personalizzato basato sulla rilevazione di mutazioni attivanti nel dominio chinasi dell'EGFR direttamente correlato con la sensibilità agli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR nei pazienti con NSCLC avanzato rappresenta lo standard di cura nel setting diagnostico dei pazienti con NSCLC (11,12).

I TKI dell'EGFR hanno significativamente prolungato la PFS nei pazienti con NSCLC avanzato con una mutazione dell'EGFR rispetto alla chemioterapia a base di platino (13).

La maggior parte delle mutazioni di EGFR è considerata un fattore predittivo di risposta ai TKI. Tra queste, il sottotipo più "comune" è la mutazione dell'esone 19 (~45% delle mutazioni EGFR), seguito dalla mutazione dell'esone 21 (~40% delle mutazioni EGFR) (11). Il restante 10% delle mutazioni EGFR comprende alterazioni molecolari eterogenee all'interno degli esoni 18-21 (cosiddette mutazioni "non comuni"), con risposte clinicamente variabili ai farmaci mirati e tassi di sopravvivenza generalmente più brevi rispetto alle mutazioni classiche (14,15).

Per le mutazioni EGFR non comuni, non è ancora chiaro quale sia il TKI EGFR più efficace: in particolare lo studio di queste mutazioni si è recentemente ampliato grazie all'introduzione delle tecniche di Next Generation Sequencing (NGS), per cui è possibile identificare questi sottotipi di alterazioni. Questa incertezza riflette il fatto che i tumori con mutazioni non comuni sono stati spesso esclusi dagli studi clinici. Gli studi clinici randomizzati controllati LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6 hanno confrontato afatinib, un TKI di seconda generazione, con chemioterapia in tutti i tipi di mutazione EGFR ma in generale sono disponibili pochi dati clinici prospettici che hanno valutato i TKI dell'EGFR contro mutazioni non comuni (16).

Un'analisi post hoc dei dati raccolti in modo prospettico dagli studi LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6 (identificatori ClinicalTrials.gov: NCT00949650 e NCT01121393) ha mostrato un'attività clinica di afatinib in pazienti con NSCLC e mutazioni di EGFR non comuni, in particolare Gly719X (G719X), Leu861Gln (L861Q) e Ser768Ile (S768I), ma una bassa attività verso la mutazione T790M e le inserzioni dell'esone 20 (15). In particolare, nell'analisi post hoc le mutazioni non comuni sono state suddivise in tre gruppi: 1) mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21 da sole o in combinazione tra loro Gly719X (G719X), Leu861Gln (L861Q) e Ser768Ile (S768I), 2) mutazione T790M dell'esone 20, da sola o in combinazione

con altre mutazioni, e 3) inserzione dell'esone 20. Afatinib ha mostrato di essere efficace soprattutto nel primo gruppo (RR 71,1%, PFS mediana 10,7 mesi) mentre osimertinib ha mostrato, nello studio di fase 2 a singolo braccio, un ORR e una PFS pari rispettivamente al 50% e a 8,2 mesi (15).

Osimertinib, un TKI di terza generazione, è stato valutato in uno studio multicentrico, in aperto, di fase due, a singolo braccio, in una popolazione con mutazioni non comuni (G719X, L861Q, S768I e altre): nell'analisi per sottogruppi sono state osservate risposte oggettive nel 78% dei pazienti con la mutazione L861Q, nel 53% dei pazienti con G719X e nel 38% dei pazienti con S768I. Di conseguenza, la PFS di pazienti con mutazioni L861Q, G719X o S768I era di 15,2 mesi (95% CI, 1,3-29,1 mesi), 8,2 mesi (95% CI, 6,2-10,2 mesi), e 12,3 mesi (95% CI, 0-28,8 mesi) rispettivamente (17). Recentemente, un poster presentato all'European Society for Medical Oncology (ESMO) su uno studio retrospettivo di osimertinib (46 pazienti) con NSCLC e mutazioni non comuni mostrava una PFS mediana di 9,1 mesi (95% CI 8,1-19,2) (18).

Oltre agli aspetti clinici citati precedentemente, va considerato che le malattie respiratorie gravano notevolmente sulla società in termini di disabilità e mortalità prematura, ma anche sui costi diretti del servizio sanitario, sulla spesa farmaceutica e sui costi indiretti legati alla perdita di produzione. L'European Respiratory Society ha calcolato che il valore medio degli anni di vita aggiustati per disabilità (DALY) persi da un paziente con cancro ai polmoni è di circa € 350.000 (19). Uno studio condotto sulla popolazione italiana ha provato a definire l'impatto economico sostenuto nella gestione in 191 pazienti con NSCLC arruolati nello studio LIFE. La popolazione presa in considerazione aveva un'età media di 64,2 anni (66% composto da individui di sesso maschile). Il costo sanitario complessivo nel periodo medio di osservazione (16,4 mesi) è stato di € 25.859 per paziente. Nel complesso, la terapia oncologica è stata il fattore di costo principale, sebbene i costi per farmaci concomitanti e cure palliative predominassero nella fase avanzata della malattia. Dai risultati di questo studio è emerso che l'onere economico del NSCLC è estremamente elevato durante il periodo complessivo di trattamento ed è richiesto un livello significativo di assistenza in ogni fase della malattia (20).

Per valutare l'impatto economico dei TKI in pazienti con NSCLC e mutazioni EGFR non comuni in prima linea di trattamento, sono stati stimati i dati di PFS osservati negli studi di afatinib (15) e di osimertinib (17), considerando per afatinib la prima coorte di pazienti riportata nell'analisi post hoc di Yang et al. (15), dato che è quella più simile in termini di mutazioni coinvolte a quella di osimertinib e per osimertinib i dati pubblicati nello studio di Cho et al. (17), poiché nel recente poster presentato all'ESMO non era stata pubblicata la curva di Kaplan Meier. La scelta di queste due opzioni terapeutiche è giustificata dal fatto che, come evidenziato dalle Linee Guida sul polmone AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) 2020, le uniche evidenze prospettiche riguardo l'attività e l'efficacia degli inibitori di EGFR in presenza di mutazioni non comuni derivano proprio da studi clinici con afatinib e osimertinib (21). Le stesse Linee Guida riportano per afatinib (e per gli inibitori di EGFR di prima generazione gefitinib o erlotinib) una forza della raccomandazione "Positiva debole" per le mutazioni/delezioni degli esoni 18-21.

Il presente studio ha l'obiettivo di determinare l'impatto sul budget della strategia di trattamento in prima linea con afatinib rispetto a osimertinib nei pazienti affetti da NSCLC con mutazioni non comuni.

Metodi

Analisi di Budget Impact

L'analisi di Budget Impact è stata condotta utilizzando un modello di coorte dinamico, in cui il numero di pazienti annuo con NSCLC e mutazioni non comuni stimato dalla letteratura è stato distribuito equamente in 12 mesi e secondo le quote di utilizzo dei principi attivi in modo che ad ogni mese una nuova coorte di pazienti poteva entrare nel modello.

Ciascuna coorte è stata considerata fino al 36° mese e ponderata per i valori individuali a livello di paziente stimati a partire dalle curve di sopravvivenza della PFS pubblicate negli studi di afatinib e osimertinib: in ciascun mese quindi, a eccezione del mese 1, il numero di pazienti in terapia era costituito dalla somma dei pazienti della nuova coorte mensile e dei pazienti del mese precedente che non progredivano e che continuavano il trattamento.

Due scenari alternativi su un orizzonte temporale di tre anni sono stati considerati: • un primo scenario, denominato ASIS, basato sul trattamento con afatinib e osimertinib con una distribuzione della percentuale di utilizzo dei due principi attivi stimata da due Key Expert Opinion e • un secondo scenario, TO BE, basato sul trattamento con afatinib e osimertinib ipotizzando un incremento dell'utilizzo di afatinib del 10%.

Estrapolazioni dei dati di PFS

Il software WebPlotDigitizers (22) è stato utilizzato per estrarre le coordinate delle curve Kaplan Meier riportate negli studi di afatinib (15) e osimertinib (17), poiché i dati di PFS individuali non erano disponibili.

I dati Kaplan Meier grezzi digitalizzati sono stati così importati in Excel, arrotondati e ordinati dal valore X più basso a quello più alto. Qualsiasi incongruenza nei valori Y (cioè una diminuzione della probabilità di essere vivi seguita da un aumento incrementale nel tempo) è stata corretta per interpolazione.

I dati Kaplan Meier digitalizzati sono stati successivamente importati nel software R (versione 4.1.1) così come il numero di pazienti a rischio riportato nei due studi.

Il pacchetto statistico SurvHE (23), che racchiude strumenti analitici rilevanti per la modellazione economica, è stato utilizzato per generare dati pseudo individuali a livello di paziente (pipD) seguendo i metodi delineati in Guyot 2012 (24).

I pipD generati con SurvHE sono stati poi utilizzati per l'estrapolazione dei dati di sopravvivenza oltre l'orizzonte temporale considerato negli studi Yang et al. (15) e Cho et al. (17).

Per entrambi i principi attivi la valutazione della distribuzione statistica ottimale che meglio si adattava alla curva di Kaplan Meier è stata eseguita attraverso il calcolo del parametro Bayesian Information Criterion (BIC), preferendo il modello con il valore di BIC inferiore. Il BIC è un criterio per la selezione di un modello tra una classe di modelli parametrici con un diverso numero di parametri, che introduce un termine di

penalizzazione per il numero di parametri presenti nel modello, superando i limiti della stima dei parametri del modello con il metodo della massima verosimiglianza (25). Le distribuzioni selezionate sono state quindi utilizzate per predire ed estrapolare i dati di PFS oltre a quelli osservati (fino a 36 mesi).

Popolazione target

La popolazione target è stata identificata attraverso fonti di letteratura scientifica. In particolare, per stimare il numero di pazienti con NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazioni non comuni di EGFR, si è partiti dalla stima di nuove diagnosi di tumore in Italia (377.000) a cui è stata applicata l'incidenza percentuale di persone con carcinoma polmonare pari al 10,9% (41.093), di cui l'85%, vale a dire 34.929 persone, presenta NSCLC con il 64% di individui affetto da carcinoma allo stadio IIIb o IV metastatico (22.354). Di questi pazienti, il 40% presenta un adenocarcinoma (8.942) di cui solo il 76% viene testato per valutare la presenza di positività alla mutazione EGFR. Considerando che, del 12,5% dei pazienti (850) che risultano positivi al test, il 10% (85 soggetti) mostra mutazioni del gene EGFR non comuni e che di questi l'89% viene trattato in prima linea con inibitori della tirosin-chinasi, otteniamo un numero di pazienti incidenti all'Anno 1 pari a 76 (Tab. I). Un incremento della capacità di testing con la NGS, per valutare la presenza della mutazione EGFR, nei successivi due anni, del 10,5% e del 22,3% è stato stimato da due Key Expert Opinion: in tal modo è possibile prevedere una popolazione target di 84 e 93 pazienti per l'Anno 2 e l'Anno 3.

TABELLA I - Determinazione della popolazione eleggibile al trattamento

	Valore	Fonte
Nuove diagnosi di tumore in Italia	377.000	(2)
Pazienti incidenti in Italia tumore polmonare	10,9% (41.093)	(2)
Percentuale tumori polmonari NSCLC	85% (34.929)	(11)
Persone con NSCLC stadio IIIb-IV	64% (22.354)	(26)
Pazienti con adenocarcinoma	40% (8.942)	(21)
Pazienti che vengono testati per mutazione EGFR	76% (6.796)	(27)
Pazienti positivi alla mutazione EGFR	12,50% (850)	(2) (media tra range 10-15%)
Percentuale con mutazione EGFR non comune	10% (85)	(11)
Percentuale pazienti trattati in prima linea	89% (76)	(27)
Pazienti con NSCLC positivi alle mutazioni EGFR non comuni che iniziano la terapia di prima linea ogni anno	(76)	



Nello scenario AS IS, il tasso di utilizzo nella pratica clinica in prima linea di afatinib e osimertinib è stato stimato dagli esperti essere pari al 50% per ciascun principio attivo, mentre, nello scenario TO BE, è stato ipotizzato, considerando le raccomandazioni emerse dalle linee guida AIOM, un aumento dell'utilizzo di afatinib per ciascun anno pari rispettivamente al 10%, al 15% e al 20% (Tab. II).

TABELLA II - Quote di mercato e numero di trattamenti per anno per scenario

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
	Quote di mercato			Numero di trattamenti		
Scenario AS IS						
Afatinib	50%	50%	50%	210	463	631
Osimertinib	50%	50%	50%	204	441	581
Totale	100%	100%	100%	414	904	1.212
Scenario TO BE						
Afatinib	60%	65%	70%	231	521	733
Osimertinib	40%	35%	30%	183	386	486
Totale	100%	100%	100%	414	907	1.219

Considerando per ciascuna opzione terapeutica la distribuzione mensile dei pazienti per la rispettiva quota di utilizzo e successivamente applicando i valori IPD per la PFS estrapolati, è stato possibile stimare per ciascun anno il numero di trattamenti per entrambi gli scenari. Come mostra la Tabella II, anche se nello scenario AS IS la quota di mercato è la stessa per i due principi attivi, quindi con un'equa distribuzione mensile dei pazienti all'ingresso di ciascuna coorte nel modello, il totale del numero di trattamenti annui tra afatinib e osimertinib varia poiché ciascuna coorte di pazienti è stata ponderata per i rispettivi valori di PFS estrapolati. Inoltre, nel calcolo dei costi per entrambi gli scenari sono stati considerati solo i pazienti la cui malattia non progrediva e che quindi restavano in trattamento (Tabelle Supplementari A e B disponibili online).

Consumo di risorse

Dato che la prospettiva considerata per l'analisi di Budget Impact è quella del Servizio Sanitario Nazionale, sono stati

esclusi i costi indiretti (perdite di produttività del paziente, del caregiver, ecc.) e sono stati considerati solo i costi dei principi attivi. Per calcolare il costo mensile di afatinib e osimertinib, i costi dei farmaci ex-factory al netto degli sconti di legge riportati nella Lista di Trasparenza AIFA sono stati suddivisi per il rispettivo numero di unità posologiche moltiplicato per il numero di giorni medio presenti in un mese (Tab. III) (30,42). Nell'analisi di Budget Impact non è stato possibile valorizzare gli eventi avversi poiché l'analisi post hoc di afatinib non riportava le frequenze degli eventi avversi.

Risultati

Estrapolazione dei dati di sopravvivenza

Ai dati di sopravvivenza individuali ricostruiti per afatinib e osimertinib sono state adattate alcune distribuzioni statistiche al fine di selezionare quella che meglio si adattava ai dati. In particolare, prima attraverso una analisi visuale dei modelli delle diverse distribuzioni statistiche (Figg. 1, 2) e poi confrontando i rispettivi BIC (Tab. IV), sono state selezionate per afatinib la distribuzione log-Normal e per osimertinib la distribuzione esponenziale.

Analisi di Budget Impact

Sulla base della stima della popolazione eleggibile, delle quote di mercato previste per afatinib e osimertinib e dei valori di PFS estrapolati e considerando un orizzonte temporale di 3 anni, è stato possibile determinare l'assorbimento di risorse associato allo scenario AS IS e allo scenario TO BE. La Tabella V riporta l'impatto di spesa per anno di analisi associato allo scenario AS IS in cui, dal primo anno di analisi, è possibile constatare come il costo del trattamento con afatinib sia nettamente più basso (per ciascun anno pari rispettivamente a € 466.416, € 1.028.337 ed € 1.041.470) rispetto a quello di osimertinib (pari rispettivamente a € 1.222.137, € 2.641.974 ed € 3.480.695), pur avendo il primo un numero di trattamenti per ciascun anno ben superiore al secondo, mostrando quindi già di generare minori costi per il SSN (Tab. V).

Lo scenario TO BE, che prevede un aumento della percentuale di utilizzo di afatinib del 10%, del 15% e del 20% rispettivamente per l'Anno 1, l'Anno 2 e l'Anno 3 e una pari riduzione del consumo di osimertinib, mostra, rispetto allo scenario AS IS, un aumento dei costi associati ad afatinib (sempre inferiori a quelli di osimertinib) e una riduzione dei costi di osimertinib. Tuttavia, tale aumento è più che compensato dalla riduzione

TABELLA III - Costo mensile dei trattamenti

Principio attivo	Confezione	Posologia da RCP	Prezzo confezione	Prezzo trattamento mensile
Afatinib	40 mg 28 unità uso orale	40 mg una volta al giorno fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile	€ 2.044,34	€ 2.221,03
Osimertinib	80 mg 28 unità uso orale	80 mg una volta al giorno fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile	€ 5.514,28	€ 5.990,87

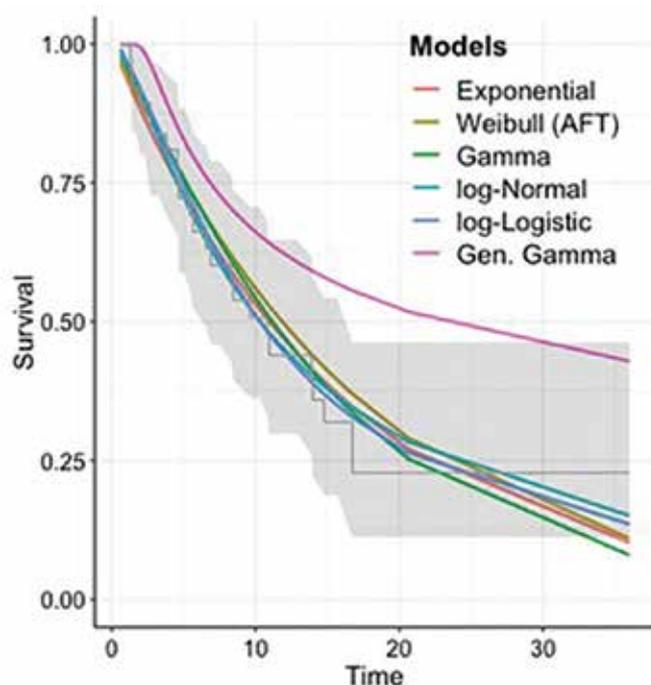


Fig. 1 - Adattamento distribuzioni statistiche curva PFS ricostruita afatinib.

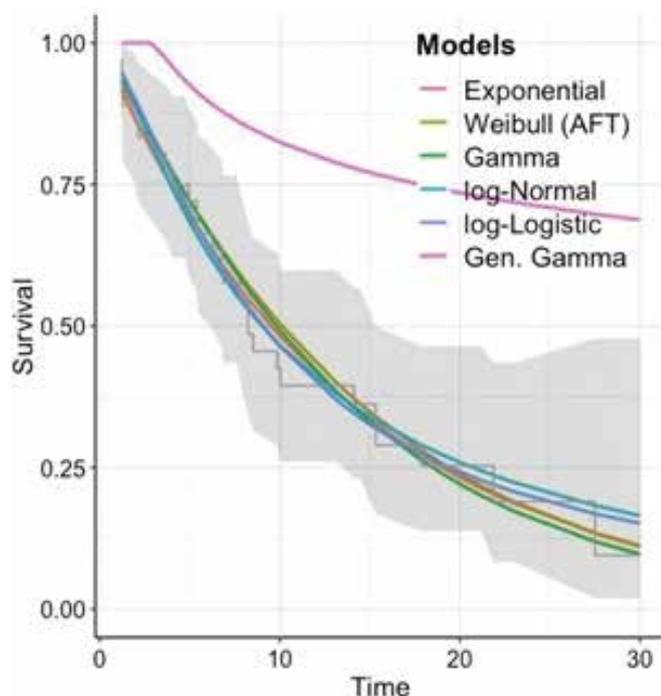


Fig. 2 - Adattamento distribuzioni statistiche curva PFS ricostruita osimertinib.

di costi di osimertinib: ciò si traduce, dal punto di vista del Budget Impact, per ciascun anno, in costi totali più bassi nello scenario TO BE rispetto allo scenario AS IS. In particolare, l'incremento dell'uso di afatinib nei tre anni considerati genera minori costi pari rispettivamente a -€ 79.167, -€ 200.678 e -€ 342.588, per un totale di -€ 622.432 (Tab. VI).

TABELLA IV - Confronto di modelli statistici basato sul bic

Distribuzione statistica	Afatinib	Osimertinib
Weillbull	191,66	206,34
Log-Normal	187,71	204,45
Log-Logistic	188,26	205,3
Gen. Gamma	190,89	242,22
Gamma	191,17	206,07
Exponential	188,17	203

TABELLA V - Scenario AS IS e scenario TO BE

Scenario AS IS				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
Afatinib	€ 466.416	€ 1.028.337	€ 1.401.470	€ 2.896.223
Osimertinib	€ 1.222.137	€ 2.641.974	€ 3.480.695	€ 7.344.807
Totale	€ 1.688.554	€ 3.670.311	€ 4.882.165	€ 10.241.030
Scenario TO BE				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
Afatinib	€ 513.058	€ 1.157.157	€ 1.628.015	€ 3.298.230
Osimertinib	€ 1.096.329	€ 2.312.476	€ 2.911.563	€ 6.320.368
Totale	€ 1.609.387	€ 3.469.632	€ 4.539.578	€ 9.618.597

TABELLA VI - Budget impact

Budget Impact				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
Scenario AS IS	€ 1.688.554	€ 3.670.311	€ 4.882.165	€ 10.241.030
Scenario TO BE	€ 1.609.387	€ 3.469.632	€ 4.539.578	€ 9.618.597
Totale	-€ 79.167	-€ 200.678	-€ 342.588	-€ 622.432

Analisi di sensibilità univariata

L'impatto dell'incertezza sui risultati a tre anni dell'analisi di Budget Impact è stato valutato attraverso un'analisi di sensibilità univariata condotta sul caso base (-€ 622.432), in cui ciascun parametro considerato nel modello (quote di mercato, prezzo dei principi attivi e dati di PFS estrapolati) è stato fatto variare singolarmente del $\pm 20\%$ (High e Low riportati nella Figura 3) rispetto al proprio valore nel caso base.

Per facilitare la lettura della sensitivity analysis, il diagramma a tornado presenta la differenza in termini di aumento o diminuzione del valore del Budget Impact, ottenuto dalla variazione di ciascun parametro, rispetto al risultato che si è ottenuto nel caso base. Pertanto, la linea verticale del grafico posta in corrispondenza dello zero rappresenta l'impatto nullo sul caso base. Il costo di osimertinib rappresenta il parametro che più influenza il risultato del Budget Impact. Infatti, considerando un aumento del 20% del prezzo di osimertinib, il Budget Impact del caso base subisce una variazione, in termini di riduzione, pari a -€ 204.888, passando quindi da -€ 622.432 a -€ 827.320. Al contrario, una riduzione del prezzo di osimertinib del 20% genera un

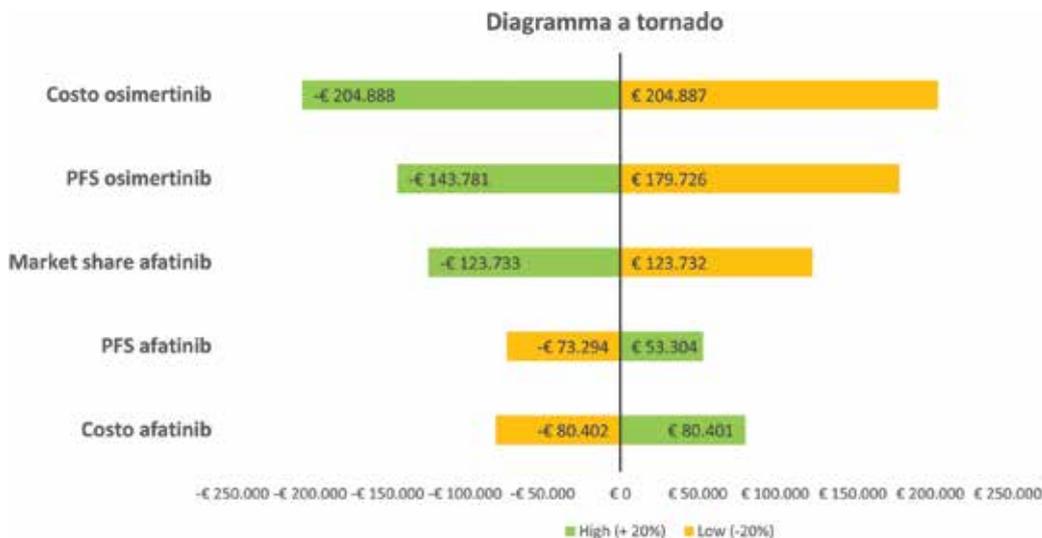


Fig. 3 - Analisi di sensibilità univariata.

aumento del Budget Impact del caso base pari a € 204.887, passando quindi da -€ 622.432 a -€ 417.545. La PFS di osimertinib è il secondo parametro che più impatta sui risultati del Budget Impact, con una riduzione di -€ 143.781 e un aumento di € 179.726 del valore del caso base, che passa rispettivamente a -€ 766.213 e a -€ 442.706 (Fig. 3).

La sensitivity analysis, infatti, mostra come un aumento del market share di afatinib sia in grado di generare un aumento crescente dei risparmi per il SSN, fino a -€ 4.448.584 nel caso di una completa sostituzione di osimertinib, come emerso dall’analisi di scenario condotta sulle quote crescenti di market share di afatinib (Fig. 4).

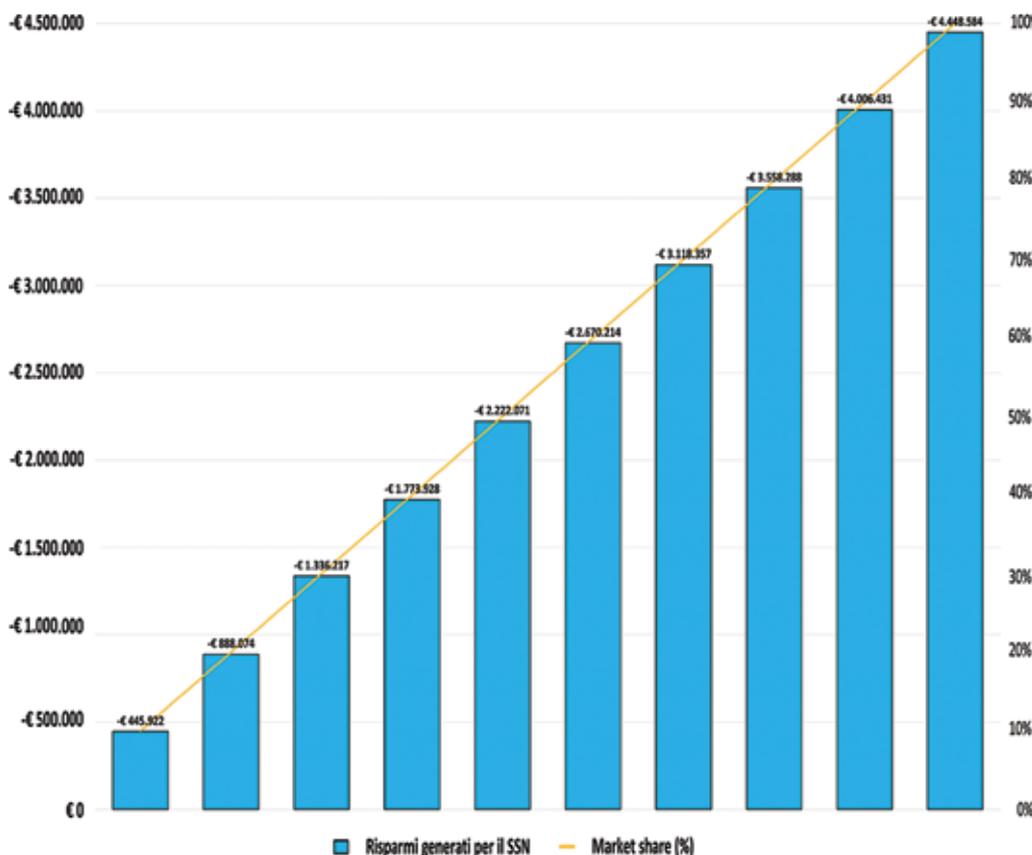


Fig. 4 - Analisi di scenario condotta facendo variare, per ciascun anno, il market share di afatinib della stessa percentuale.



Discussione

Per condurre l'analisi di Budget Impact, finalizzata a stimare l'impatto economico della sola spesa farmaceutica dei TKI (afatinib e osimertinib) utilizzati in prima intenzione di trattamento per i pazienti con NSCLC e mutazioni EGFR non comuni, è stato sviluppato un modello di coorte, la cui progressione era legata ai dati di PFS. Data la mancanza di dati dei pazienti a livello individuale, è stato necessario stimare i valori di PFS dalle curve di sopravvivenza di afatinib e osimertinib (15,17); ciò rappresenta un primo limite dello studio, associato al metodo di estrapolazione seguito e quindi all'incertezza della stima di PFS utilizzata nel modello di Budget Impact, comunque valutata nell'analisi di sensibilità. Un secondo limite riguarda l'assenza della stima dei costi degli eventi avversi, associati alle due strategie terapeutiche, dovuta alla mancanza nell'analisi post hoc di afatinib di dati aggregati sulla frequenza degli eventi avversi.

Inoltre, appare rilevante come l'introduzione più massiva nel nostro SSN della NGS come procedura diagnostica sia in grado di aumentare il potenziale di rilevamento delle mutazioni, con un impatto importante sulla diagnosi e sul trattamento del NSCLC nonché sull'appropriatezza terapeutica, con conseguente impatto positivo sull'allocazione di risorse.

Conclusione

La disponibilità di diversi TKI ha inevitabilmente portato a interrogarsi su quale agente sia più efficace e tollerabile per i singoli pazienti. Recenti studi testa a testa prospettici hanno rivelato che i TKI di seconda e terza generazione sono più efficaci dei TKI di prima generazione (28-30).

Se le attuali Linee Guida individuano osimertinib come il farmaco di scelta per le mutazioni di EGFR sensibilizzanti comuni, afatinib possiede anche l'indicazione per l'impiego nelle mutazioni di EGFR attivanti non comuni. Oltre a studi osservazionali che hanno valutato afatinib in pazienti con mutazioni non comuni (31,32), l'efficacia e la sicurezza di afatinib nelle mutazioni non comuni è stata studiata in due studi clinici randomizzati controllati, LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6, rispettivamente versus cisplatino/pemetrexed e versus cisplatino/gemcitabina. In mancanza di confronti testa a testa tra afatinib e osimertinib e di altre evidenze disponibili, l'analisi di Budget Impact condotta per afatinib sul primo gruppo di pazienti dell'analisi post hoc di Yang et al. (15) e per osimertinib sullo studio di fase 2 di Cho et al. (17) ha consentito, considerando un aumento delle quote di mercato di afatinib del 10%, del 15% e del 20% nei tre anni considerati, di stimare un potenziale risparmio per il SSN pari a -€ 622.432.

Disclosures

Conflict of interest: GP and AM declare no conflict of interest. DLC reports Speaker Bureau and Scientific Advisor for Roche, Astra Zeneca, Amgen, Novartis, BMS, MSD, and Boehringer Ingelheim. DI is the CEO of ISHEO srl and has received grants from Abbvie, Merck Serono, Bristol Myers Squibb, Pierre Fabre, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Angelini, Fidia Pharma, and AlfaSigma.

Financial support: This study received unconditional funding from Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Bibliografia

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. [CrossRef PubMed](#)
2. AIOM, Airtum. I numeri del cancro in Italia 2020. [Online](#)
3. Cancer.net. [Online](#) (accessed October 2021)
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):668-684. [CrossRef PubMed](#)
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):685-705. [CrossRef PubMed](#)
6. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51. [CrossRef PubMed](#)
7. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123(1)(suppl):21S-49S. [CrossRef PubMed](#)
8. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5)(suppl):e1S-e29S. [CrossRef PubMed](#)
9. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 2018;553(7689):446-454. [CrossRef PubMed](#)
10. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5900-5909. [CrossRef PubMed](#)
11. Gristina V, Malapelle U, Galvano A, et al. The significance of epidermal growth factor receptor uncommon mutations in non-small cell lung cancer: A systematic review and critical appraisal. *Cancer Treat Rev.* 2020;85:101994. [CrossRef PubMed](#)
12. Masood A, Kancha RK, Subramanian J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: focus on afatinib. *Semin Oncol.* 2019;46(3):271-283. [CrossRef PubMed](#)
13. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-1640. [CrossRef PubMed](#)
14. Evans M, O'Sullivan B, Smith M, et al. Large-Scale EGFR Mutation Testing in Clinical Practice: Analysis of a Series of 18,920 Non-Small Cell Lung Cancer Cases. *Pathol Oncol Res.* 2019;25(4):1401-1409. [CrossRef PubMed](#)
15. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):830-838. [CrossRef PubMed](#)
16. Passaro A, Mok T, Peters S, Popat S, Ahn MJ, de Marinis F. Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20



- Insertions, EGFR Mutations. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):764-773. [CrossRef PubMed](#)
17. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol.* 2020;38(5):488-495. [CrossRef PubMed](#)
 18. Bar J, Kian W, Wolner M, et al. 1206P UNcommon EGFR mutations: International Case series on efficacy of Osimertinib in Real-life practice in first-line setting (UNICORN) *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S961-S962 [CrossRef](#)
 19. European Respiratory Society (ERS), The economic burden of lung disease in European Lung white book. [Online](#) (Accessed October 2021)
 20. Migliorino MR, Santo A, Romano G, et al. Economic burden of patients affected by non-small cell lung cancer (NSCLC): the LIFE study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(5):783-791. [CrossRef PubMed](#)
 21. AIOM.Linee guida neoplasia del polmone. Edizione 2020. [Online](#) (Accessed October 2020)
 22. Rohatgi A. WebPlotDigitizer, Version 4.5. [Online](#)
 23. Baio G. survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling. *J Stat Softw.* 2020;95(14): 1-47. [CrossRef](#)
 24. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12(1):9. [CrossRef PubMed](#)
 25. Gideon E. Schwarz, Estimating the dimension of a model. *Ann Stat.* 1978;6(2):461-464.
 26. Andreano A, Peake MD, Janes SM, et al. The Care and Outcomes of Older Persons with Lung Cancer in England and the United States, 2008-2012. *J Thorac Oncol.* 2018;13(7):904-914. [CrossRef PubMed](#)
 27. Gobbini E, Galetta D, Tiseo M, et al; other Co-Authors. Molecular profiling in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer: an observational prospective study. *Lung Cancer.* 2017;111:30-37. [CrossRef PubMed](#)
 28. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. [CrossRef PubMed](#)
 29. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125. [CrossRef PubMed](#)
 30. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-1466. [CrossRef PubMed](#)
 31. Yang JC, Schuler M, Popat S, et al. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):803-815. [CrossRef PubMed](#)
 32. Zöchbauer-Müller S, Kaserer B, Prosch H, et al. Case Report: Afatinib Treatment in a Patient With NSCLC Harboring a Rare EGFR Exon 20 Mutation. *Front Oncol.* 2021;10:593852. [CrossRef PubMed](#)



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

Roberto Caporali¹, Roberto Ravasio², Paola Raimondo², Fausto Salaffi³

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

²Market Access Provider, Milan - Italy

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

In the article "Cost per responder for upadacitinib vs abatacept in patients with moderate-to-severe Rheumatoid Arthritis in Italy", (1) which appeared in Volume 8, Issue 1 of Global & Regional Health Technology Assessment, the values appearing in Fig. 5 C and D, inadvertently repeated the values reported in Fig. 5 A and B. Affected data have been corrected in the article now appearing online. The authors apologize for any inconvenience caused to the readers by these changes, which do not affect the final results of the study.

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

Reference

1. Caporali R, Ravasio R, Raimondo P, Salaffi F. Cost per responder for upadacitinib vs abatacept in patients with moderate-to-severe Rheumatoid Arthritis in Italy. Glob Region Health Technol Assess. 2021;8:69-79. [CrossRef](#)

Received: February 9, 2022

Accepted: February 11, 2022

Published online: February 17, 2022

Corresponding author:

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



How reliable are ICER's results published in current pharmacoeconomic literature? The controversial issue of price confidentiality

Pierluigi Russo

Italian Medicines Agency, Rome - Italy

ABSTRACT

Pharmacoeconomic data are widely used along drug life cycle for supporting decision-making processes on research and development, pricing and reimbursement, and market access. In this context, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is the gold standard of either cost-effectiveness analyses (CEAs) or cost-utility analyses (CUAs) of pharmaceuticals and health technologies. However, the widespread use of confidentiality clauses in the agreements between pharmaceutical companies and the payers may affect the reliability of ICER value based on transparent price. The aim of this article is to evaluate a case study and simulate the impact of price confidentiality and other managed-entry agreement conditions on the ICER value.

The case study was conducted selecting a CEA submitted to the Health Economic Evaluations Office of the Italian Medicines Agency by the pharmaceutical company, which specifically compared two alternative options reimbursed by the Italian NHS using confidential managed-entry agreements. So, a real model was used to collect the output of ICERs generated by the simulation model, considering price inputs of alternative options ranging from the transparent prices to the confidential net price.

The simulation showed that price confidentiality may affect the estimated value of the ICER of a new medicine and, consequently, its interpretation. From a different point of view, the published ICER values may also give a completely false economic evidence if non-disclosure agreements are not taken into account. A proposal for editors of pharmacoeconomic journals to improve reliability of CEA is also discussed.

Keywords: Cost-effectiveness, Cost-utility, Incremental cost-effectiveness ratio, Managed-entry agreements, Price confidentiality

Background

Pharmacoeconomic data are widely used along drug life cycle for supporting decision-making processes on research and development, pricing and reimbursement, and market access (1). However, these data are not only relevant for developed countries, but they are also used by the World Health Organization (WHO) in Choosing Interventions that are Cost-Effective (WHO-CHOICE) to prioritize the right settings and propose to low- and middle-income countries the proper way toward the best use of resources (2).

Recently, the burning issue of price transparency of pharmaceutical products gained the attention of the World Health Assembly (WHA), which approved a resolution in 2019 (3).

Received: October 19, 2021

Accepted: January 26, 2022

Published online: February 25, 2022

Corresponding author:

Pierluigi Russo
Italian Medicines Agency
Via del Tritone 181, Rome - Italy
p.russo@aifa.gov.it

Worldwide, institutional payers frequently negotiate with pharmaceutical companies non-disclosure agreements for patented medicines that are based on a variety of forms: supply contracts, risk-sharing protocols, patient access schemes, managed-entry agreements (MEAs), product listing agreements, etc. (4). A conflicting debate on this issue is currently underway, especially when a nutshell price confidentiality is considered as a source of discrimination across countries (5), and a potential failure of the market regulation due to the lack of competition (6). Specifically, in the European context, this scenario is found to be further complicated by the presence of relevant legal constraints, which prevent the sharing of information on actual prices and other conditions in non-disclosure agreements between countries (7).

However, should we assume that the implications of the confidentiality of medicine prices on market competition are the only problem? Since the treatment cost of a new pharmaceutical is a relevant component of the numerator of incremental cost-effectiveness ratio (ICER), there is no doubt that price confidentiality can also affect the main finding of cost-effectiveness analyses (CEAs) or cost-utility analyses (CUAs).

Over 40 years ago, Weinstein and Stason introduced the foundation of CEA by defining the ICER, which became the



gold standard of economic evaluation of healthcare technologies (8). ICER expresses the incremental cost that should be borne for the introduction of a new intervention (e.g. a new medicine), to gain one additional unit of benefit (e.g. a quality-adjusted life year [QALY] gained, or a year of life saved), in comparison to a reference treatment (i.e. the standard of care). This ratio is used in several ways depending on the country-specific regulatory framework (9). Regardless of the actual influence of the ICERs on decision-making processes, this index is considered a measure of the overall value of new pharmaceutical products from a societal or health care system perspective (10).

Now, considering the widespread use of confidentiality clauses in the agreements for in-patent products between pharmaceutical companies and the payers (7), the pharmacoeconomic literature and/or institutional public reports can only take transparent prices into account. Indeed, confidentiality can affect the estimate of the numerator of the ICER in two ways: overestimating the cost of the new intervention; and overestimating the cost of the alternative option (whether the latter option is also subject to a confidentiality agreement). As a consequence, cost differences with available alternatives may be overestimated or underestimated, depending on the economic impact of the confidentiality agreement. Other than simple price discounts, the implementation of financial- or outcome-based agreements should also be considered. Although they do not affect purchase prices, their effects on the actual price paid by the NHS must be estimated since they may reduce the cost of the new intervention (11).

This leads to the conclusion that the ICER values published in the current pharmacoeconomic literature might be subject to criticism, since they cannot display the actual trade-off in the decision between the alternative options. In particular, the ICER value of an intervention is not real if a non-disclosure agreement is in place, and its truthfulness is progressively lower the higher the difference between the transparent price and those actually paid. Furthermore, the published ICER value can also be not reliable when the comparator is also covered by a confidentiality clause.

For these reasons, the Italian Medicines Agency started to publish institutional health technology assessment (HTA)

reports of innovative pharmaceutical products using the actual net prices for both intervention and comparator, resulting after price negotiation (i.e. prices reduced by all rebates, discounts, and other terms negotiated and agreed with pharmaceutical companies) (6). The publication of CEA results does not infringe the legal clauses in the confidential agreements (12), since. This was done by hiding the cost per patient and the total costs generated by intervention and comparator and reporting only the actual incremental cost and the corresponding ICER value.

ICER at final net prices and confidentiality

The aim of this section is to evaluate a case study and simulate the impact of price confidentiality and other MEA conditions on the ICER value. The Health Economic Evaluations Office of the Italian Medicines Agency (AIFA) receives from the pharmaceutical companies the simulation models used for performing CEAs or CUAs of their own products. These models are part of the price and reimbursement dossier submitted for a full technology assessment (13,14). Furthermore, the AIFA's office also knows both the official transparent price that is published in the Italian official journal, and the net negotiated price in charge to the National Health Service (NHS). So, it anonymously used a real model to collect the output of ICERs generated by the simulation model, considering price inputs of alternative options ranging from transparent prices to the confidential net prices.

Among the several simulation models submitted to AIFA by pharmaceutical companies, the case study was conducted selecting a cost-effectiveness analysis which specifically compared two alternative options reimbursed by the Italian NHS using confidential MEAs. So, the case study considered the impact of confidentiality on the ICER of the new product, and also the interaction between price confidentiality of the same product with that of the reference treatment.

In order to ensure the complete anonymization of the case study, both the outputs of the simulation model and the confidential price discounts were changed by a random factor.

Figure 1 shows the ICER outputs of the case study. The ICER value calculated using transparent prices for both alternative options is over 100,000 euros per QALY, largely higher



Fig 1 - ICER outputs from the pharmacoeconomic model of the case study according to the presence/absence of price confidentiality and other managed-entry agreement conditions, for the new medicine (N) and/or the reference treatment (Ref).

The graph shows the ICER outputs from the pharmacoeconomic model based on different price inputs for both the new and the reference treatment. Box on the left: the ICER outputs were obtained by increasing the confidential discount of the new medicine (C - or other MEA conditions) up to its actual negotiated value, in relationship with the transparent price (T) of comparator. Box on the right: the ICER outputs were obtained by increasing the confidential discount of the reference treatment up to its negotiated value, in relationship with the actual price of the new medicine.

than a reasonable threshold range of a cost-effective treatment for the Italian context (dotted lines), according to the guideline of the Italian Health Economics Association (AIES; 15). Although it is the only one that can be published in pharmaco-economic literature without infringing any confidential contractual arrangements, this value of ICER is unrealistic due to the price confidentiality implemented. Actually, by increasing the value of the confidential price discount until the final net price is reached, the ICER value of the new medicine went even under the threshold range for cost-effective treatments according to the recommendation provided by AIES (15).

Despite the new medicine now being a cost-effective option for the Italian context, this scenario is not reliable since it does not consider the net price of the reference treatment. When an increasing confidential discount for the reference treatment (until the final net price is reached) was used to inform the simulation model, the ICER of the new medicine was over the threshold range for cost-effective treatments according to AIES recommendations (15).

Hence, the current case study showed that price confidentiality seems to have a non-negligible effect on the estimated value of the ICER and, consequently, on its interpretation. From a different point of view, the published ICER values may give a completely false economic evidence if non-disclosure agreements are not taken into account.

However, it could be argued that the publication of an ICER based on net prices could lead to an infringement of the confidentiality clause of MEAs. This condition would be true if 100% of the total cost of the new option is represented by the acquisition cost of the new medicine alone, and simultaneously, a confidential price was not adopted for the reference treatment. Nevertheless, this is an implausible scenario, as the reason for performing a CEA is exactly to estimate the economic impact in terms of both savings and burdens on

other healthcare and non-healthcare costs in addition to the acquisition cost of the drug.

In other terms, the acquisition cost of the new medicine is always a portion of the total cost of the new option in CEA and this portion can variably change depending on the percentage of confidential discount and the effect of other MEAs. Consequently, compared with the scenario of transparent prices, the percentage variation of the ICER calculated with net prices is always different from the percentage variation due to the acquisition net price.

Figure 2 shows the simulation result of this hypothesis. The simulation was conducted from the perspective of the public payer at the end of price negotiation of a new medicine (N) with the pharmaceutical company. If the percentage of reduction of confidential price after negotiation compared with the transparent one corresponds to the percentage variation included in the resulting ICERs, the publication of an ICER obtained using the confidential net price infringes the non-disclosure agreement. Thus, the simulation considers several ICER model outputs obtained when the price input corresponds to the transparent prices published in the Italian Official Journal (T), or the range of decreasing confidential prices (from C_1 to C_3) until the actual net price resulting from the application of non-disclosure agreements (C_a). The simulation was conducted setting the reference price of the treatment (Ref) at both T and C_a values.

With respect to the condition that would confirm the hypothesis given by the horizontal line of a full transparency scenario (i.e. transparent prices T for both the new medicine and the reference treatment), the same pattern does not occur in any of the other alternative scenarios using confidential prices. As expected, the percentage variation of ICERs is always different from the percentage reduction of the acquisition price, and the slope of the line depends on the incidence of

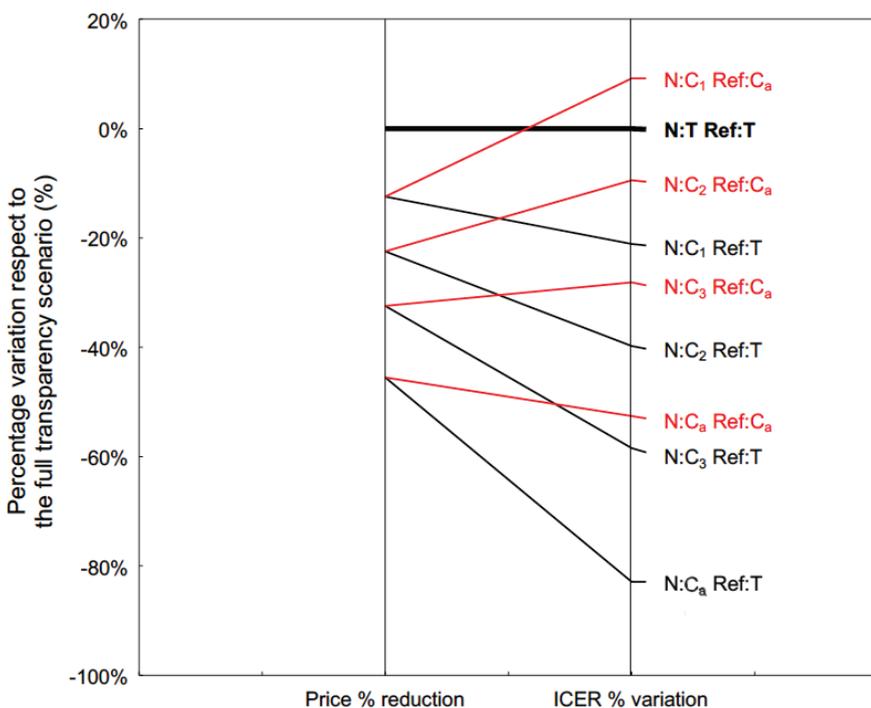


Fig 2 - Percentage price reduction of the new medicine (N) with respect to its transparent one (left side), and the corresponding percentage variation of the ICER model output (right side). The full transparency scenario (bold black line) considers transparent prices for both N and reference treatment (Ref). The lines reflect the alternative scenarios under non-disclosure agreement: the ICER model output was obtained after setting the confidential price of N at decreasing levels (C_1, \dots, C_3), until the actual net price reimbursed by the NHS (C_a). The Ref price in the model was set at both the transparent price (black lines) and the actual net price (red lines). ICER = incremental cost-effectiveness ratio; NHS = National Health Service.



the acquisition cost of N on the total cost of CEA. Overall, the presence of a confidential price also for Ref increases the ICER of N (i.e. a transparent price for Ref gives an optimistic ICER value of N).

Although the pharmacoeconomic model is real, the percentage differences shown in Fig. 2 have been increased by a random factor to ensure further protection of the confidentiality agreement.

In conclusion, the publication of CEAs including ICERs based on confidential prices does not infringe the confidentiality clause of the MEAs and provides a true and reliable estimate of the cost-effectiveness of a new treatment from the payer's perspective.

Proposal to editors of pharmacoeconomic journals

The main aim of pharmacoeconomic modelling is to structure the evidence available at the time of authorization about clinical and economic outcomes that may be used to inform pricing and reimbursement decisions, and efficient healthcare resource allocation (16). The assessment of model quality fell into three areas: model structure, data used as inputs to inform models, and model validation (17). In particular, the current article focused on the second area, since medicine prices of alternative options are relevant input data for pharmacoeconomic models.

In order to increase transparency and reliability of CEA/ CUA results in pharmacoeconomic literature, a proposal for editors will be presented in this section. The proposal can be applied to CEA/CUA for new medicinal products: (i) before the price negotiation of a new medicine by the national competent authorities, when compared to a reference treatment whose price is established as part of a confidential MEA; (ii) after the price negotiation of a new medicine covered by a non-disclosure agreement, whether or not it is compared with a reference treatment whose price is set in the context of a confidential MEA.

In the case of publication of CEA or CUA, editors of pharmacoeconomic journals should consider the adoption of devoted rules necessary to manage the confidentiality clause in the MEA.

The manuscript of an economic analysis is confidential if the editor does not authorize its publication, and the sharing of the manuscript with experts appointed by the journal to conduct a peer review is also confidential.

Therefore, the proposal is that Authors can obtain from pharmaceutical companies the net price by signing a non-disclosure agreement. Subsequently, the authors develop the CEA/CUA according to the quality standards set by the journal. The experts who carry out a peer-review process can check the methodology used by the authors and the results usually reported. However, the authors have to produce the table showing unit costs for CEA/CUA in a double format: one for reviewers reporting net drug prices and a second identical one including transparent prices instead.

At the end of the peer reviewing, the editor of the journal will authorize the publication obscuring both the unit costs based on actual prices and the total actual costs of the alternatives under comparison (Tab. I).

TABLE I - Example of the format of the CEA/CUA results, without infringement of the confidentiality clauses of MEAs

Expected values	Reference treatment [Ref]	New medicine [N]	Incremental difference [$\Delta=N-Ref$]	ICER
Total cost	██████████	██████████	€ 200,000.00	–
Life years	2	10	8	€ 25,000
QALYs	1.5	8	6.5	€ 30,769

The table reports fancy numbers, and it does not reflect the output from the case study model.

CEA = cost-effectiveness analysis; CUA = cost-utility analysis; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; MEA = managed-entry agreement; QALY = quality-adjusted life year.

In the Italian context, alternatively the final prices obtained after public tenders could be used. Though these prices are net of confidential discounts, they do not consider any economic effect of other forms of financial agreement of a MEA such as rebates, paybacks, credit notes, etc. Furthermore, a recent survey evidenced that in Europe, despite the European Transparency Directive, in 77% (17 out of 22) of respondent countries the final price reached after public tenders is not published (7).

Finally, as proposed, the adoption by editors of pharmacoeconomic journals of a specific format useful to promote the utilization of net prices in CEA/CUA could be valuable to increase both the transparency without infringement of the confidentiality clauses of MEAs and the reliability of ICER values in the pharmacoeconomic literature.

Acknowledgements

Opinions reported in this article are personal and do not necessarily represent the position of the Italian Medicines Agency or of one of its committees or working parties.

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.

References

- Langley PC. Focusing pharmacoeconomic activities: reimbursement or the drug life cycle? *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2): 181-188. [CrossRef PubMed](#)
- Bertram M, Lauer J, Stenberg K, Edejer T. Methods for the economic evaluation of health care interventions for priority setting in the health system: an update from WHO CHOICE. *IJHPM*; 2021. Available at: [CrossRef](#). Accessed July 5, 2021.
- World Health Organization. Resolution WHA72.8: Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. Geneva: World Health Assembly 72; 2019. Available at: [Online](#). Accessed July 5, 2021.
- Morgan SG, Vogler S, Wagner AK. Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: A survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and Australasia. *Health Policy.* 2017;121(4):354-362. [CrossRef PubMed](#)



5. Morgan SG, Bathula HS, Moon S. Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ*. 2020; 368:14627. [CrossRef PubMed](#)
6. Rintoul A, Colbert A, Garner S, et al. Medicines with one seller and many buyers: strategies to increase the power of the payer. *BMJ*. 2020;369:m1705. [CrossRef PubMed](#)
7. Russo P, Carletto A, Németh G, Habl C. Medicine price transparency and confidential managed-entry agreements in Europe: findings from the EURIPID survey. *Health Policy*. 2021;125(9): 1140-1145. [CrossRef PubMed](#)
8. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med*. 1977; 296(13):716-721. [CrossRef PubMed](#)
9. Jommi C, Armeni P, Costa F, Bertolani A, Otto M. Implementation of value-based pricing for medicines. *Clin Ther*. 2020; 42(1):15-24. [CrossRef PubMed](#)
10. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP Jr, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining elements of value in health care – a health economics approach: an ISPOR Special Task Force report [3]. *Value Health*. 2018;21(2):131-139. [CrossRef PubMed](#)
11. Russo P, Marcellusi A, Zanuzzi M, et al. Drug prices and value of oncology drugs in Italy. *Value Health*. 2021;24(9):1273-1278. [CrossRef PubMed](#)
12. Italian Medicines Agency. Technical-scientific reports. Available at: [Online](#). Accessed July 5, 2021.
13. Italian Medicines Agency. Economic evaluations. Available at: [Online](#). Accessed July 5, 2021.
14. Carletto A, Zanuzzi M, Sammarco A, Russo P. Quality of health economic evaluations submitted to the Italian Medicines Agency: current state and future actions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(6):560-568. [CrossRef PubMed](#)
15. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
16. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
17. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al; ISPOR Task Force on Good Research Practices – Modeling Studies. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6(1):9-17. [CrossRef PubMed](#)



Le modalità distributive dei presidi per stomia e incontinenza nel setting sanitario italiano: un questionario di valutazione e il burden sociale della distribuzione diretta

Filippo Rumi¹, Francesca Orsini¹, Vincenzo Falabella², Pier Raffaele Spina³, Americo Cicchetti¹

¹Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

²Federazione Associazioni Italiane delle Persone con Lesione al Midollo Spinale - FAIP Onlus - Italy

³Federazione Associazioni Incontinenti e Stomizzati - FAIS Onlus - Italy

Distribution methods of ostomy and incontinence aids in the Italian healthcare setting: an evaluation questionnaire and social burden of direct distribution

Background: The distribution of ostomy and incontinence devices takes place through different modalities according to the regional provisions in force. A first possibility is represented by direct distribution by the local health authorities. A second possibility consists of indirect distribution through affiliated retailers, typically pharmacies and authorized retailers of medical devices. A third form of distribution concerns home distribution.

Methods: A survey has been administered to patients' associations in order to investigate the degree of patients' satisfaction with the distribution methods of medical devices necessary for the conditions associated with ostomy and incontinence and to provide an estimate of the indirect costs associated with distribution methods in the Italian healthcare context through the development of a budget impact model.

Results: The distribution methods associated with a greater degree of satisfaction seem to be indirect and home distribution. Regarding the results of the budget impact mode, in our simulation, a diffusion of home distribution compared to direct and indirect distribution could lead to savings equal to 2,479,519 € over the three-year time horizon considered.

Conclusion: The analysis conducted demonstrates how an increase in home distribution in the context of devices associated with people with ostomy or who practice self-catheterization can be associated with resource savings for the entire society (indirect costs avoided). The survey also demonstrates how this distribution method is associated with a good degree of satisfaction on the part of the users who use it.

Keywords: Economic evaluation, Home distribution of medical devices, Ostomy, Self-catheterization, Spinal cord injury

Background

La normativa nazionale in materia di distribuzione dei dispositivi medici, prima dell'approvazione del DPCM del 12/01/2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto

legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" (1), è derivata dalla normativa di riferimento per la distribuzione dei farmaci. In particolare, è opportuno richiamare la Legge 405/01 (2), e DM Salute dell'11 giugno 2010 (3) istitutivo del "Flusso informativo per il monitoraggio dei consumi dei dispositivi medici direttamente acquistati dal Servizio sanitario nazionale". La Legge 405/01 prevede due modalità distributive a cui le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano possono fare riferimento per assicurare l'erogazione di medicinali e dispositivi medici a carico del SSN agli assistiti. Tale Legge, in particolare, prevede che le Regioni e le province autonome possano:

- stipulare accordi con le associazioni sindacali delle farmacie convenzionate, pubbliche e private, per consentire agli assistiti di rifornirsi delle categorie di medicinali che richiedono un controllo ricorrente del paziente anche presso le farmacie predette con le medesime modalità

Received: July 9, 2021

Accepted: February 3, 2022

Published online: March 1, 2022

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



previste per la distribuzione attraverso le strutture aziendali del Servizio Sanitario Nazionale, da definirsi in sede di convenzione;

- assicurare l'erogazione diretta da parte delle aziende sanitarie dei medicinali necessari al trattamento dei pazienti in assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziale;
- disporre, al fine di garantire la continuità assistenziale, che la struttura pubblica fornisca direttamente i farmaci, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, sulla base di direttive regionali, per il periodo immediatamente successivo alla dimissione dal ricovero ospedaliero o alla visita specialistica ambulatoriale.

La distribuzione dei dispositivi per stomia e incontinenza avviene dunque attraverso canali differenti a seconda delle disposizioni regionali vigenti. Una prima possibilità è rappresentata dalla distribuzione diretta da parte delle ASL; in questa ipotesi, l'onere della distribuzione agli aventi diritto è a carico dell'azienda sanitaria locale stessa. Attraverso l'impiego di risorse proprie (magazzino e personale), il servizio farmaceutico garantisce la disponibilità degli ausili ai pazienti, i quali si recano direttamente presso le strutture dell'ASL per ritirare la propria fornitura. Anche se l'ASL ottiene un risparmio monetario rispetto all'importo totale della fornitura, spesso vengono sottostimati le risorse aggiuntive conseguenti allo stoccaggio dei prodotti e l'impatto organizzativo sui professionisti coinvolti nel processo di erogazione dei presidi (4). Una seconda possibilità è costituita dalla distribuzione indiretta attraverso rivenditori convenzionati, tipicamente le farmacie e i rivenditori autorizzati di presidi e ausili sanitari: in questo caso, l'ASL ricorre all'esterno per l'intera gestione del processo distributivo. Il vantaggio immediato è il trasferimento dell'onere dell'investimento al di fuori della propria struttura; di converso, la mancanza di strumenti di controllo sull'adeguatezza dei margini riconosciuti al sistema distributivo è il punto debole di questa scelta. Una terza forma distributiva riguarda la distribuzione a domicilio: i prodotti vengono consegnati direttamente a casa dei pazienti, senza che questi ultimi debbano recarsi personalmente presso altre strutture (4,5). L'obiettivo del presente studio è stato quello di indagare sul grado di soddisfazione dei pazienti rispetto alle modalità distributive dei presidi medici necessari per le condizioni associate alla stomia e all'incontinenza, fornendo una stima dei costi indiretti associati alle modalità distributive nel contesto sanitario italiano attraverso la somministrazione di un questionario. I costi indiretti sono stati espressi in termini di giornate di lavoro perse dal paziente e dal caregiver per ritirare i presidi necessari alle condizioni oggetto di analisi (perdite di produttività). Inoltre, l'analisi si focalizza sui costi indiretti perché, a nostra conoscenza, la letteratura circa l'impatto sociale delle modalità distributive nel contesto nazionale risulta ancora inesplorata, mentre quella relativa ai costi diretti sanitari risulta più ampia in termini di articoli pubblicati (6-12). Per tale motivo i risultati dello studio hanno indagato solamente questa prospettiva, tralasciando quello che è l'impatto a livello organizzativo o economico-finanziario inerente ai costi diretti sanitari.

Caratteristiche della popolazione target

L'analisi è stata focalizzata esclusivamente su due categorie di pazienti:

- persone portatrici di stomia;
- persone che praticano autocateterismo a intermittenza a causa di una lesione del midollo spinale.

Lo stoma è il risultato di un intervento con il quale si crea un'apertura sulla parete addominale per poter mettere in comunicazione l'apparato intestinale o urinario con l'esterno. L'abbozzamento di un viscere alla cute è una necessità terapeutica estrema e complessa, conseguente a volte all'evoluzione di patologie tumorali dell'intestino o dell'apparato urinario oppure a incidenti, eventi occlusivi o patologie come il Morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa. La stomia può interessare individui di tutte le età e con condizioni cliniche diverse ed essendo sprovvista di terminazioni nervose o di muscoli, tali da consentirne il controllo volontario, dovrà essere gestita il più possibile in maniera autonoma. Il portatore di stomia (urinaria o digestiva) si trova in seguito all'intervento chirurgico a dover affrontare una nuova condizione fisica e clinica con tutti i cambiamenti psico-fisici e gestionali che implica. È importante quindi garantire a questa popolazione un'assistenza sanitaria multidisciplinare e un'adeguata educazione alla scelta e all'utilizzo dei dispositivi in modo da permettere una buona gestione che deve necessariamente prevedere il coinvolgimento attivo della persona. Il cateterismo intermittente (CI), invece, è lo svuotamento della vescica attraverso l'ausilio di un catetere monouso sottile. Lo svuotamento viene eseguito ogni volta che ce ne sia bisogno, in funzione alla quantità di liquidi assunti, mediamente 4-5 volte al giorno. Tale procedura va eseguita sempre in condizioni asettiche, impiegando materiali sterili, eseguendo la disinfezione dell'orifizio uretrale, utilizzando un lubrificante sterile ed eseguendo l'inserimento sterile del catetere. Il cateterismo può essere eseguito da terzi (caregiver, operatori sanitari) oppure può essere eseguito direttamente dall'individuo stomizzato e, in questo caso, si definisce autocateterismo. Il CI rappresenta il trattamento d'elezione nella riabilitazione dei traumi vertebro-midollari in quanto consente un adeguato drenaggio delle urine nel rispetto dell'integrità anatomico-funzionale del complesso vescico-uretrale.

Epidemiologia della stomia e dell'incontinenza

La popolazione dei portatori di stomia, come si evince dalla Tabella I estrapolata da un'indagine condotta dalla Federazione Associazioni Incontinenti e Stomizzati (FAIS) nel 2010, è composta da circa 71.787 persone, di cui 55.794 hanno subito enterostomie e 15.993 urostomie. A livello regionale, si registra un numero maggiore di individui rispetto alla popolazione residente in Valle d'Aosta (0,19%), Lazio (0,18%) e Umbria (0,17%), mentre le percentuali più basse si riscontrano in Calabria, con uno 0,07%. Dal punto di vista demografico si evidenzia che sono interessate tutte le fasce d'età con una prevalenza maggiore delle condizioni nella popolazione anziana. Infatti, il 62% delle persone ha più di 70 anni, il 35%

TABELLA I - Dati epidemiologici della stomia (2010)

Regione	Popolazione	Enterostomia	%	Urostomia	%	Totale	% su popolazione
Piemonte	4.356.406	4.548	74,57%	1.550,97	25,43%	6.098,97	0,14%
Valle D'Aosta	125.666	175,95	73,69%	62,82	26,31%	238,77	0,19%
Lombardia	10.060.574	9.793,37	74,88%	3.285,38	25,12%	13.078,75	0,13%
Veneto	4.905.854	3.679,39	75,00%	1.226,46	25%	4.905,85	0,10%
Trentino	1.072.276	954,75	74,20%	331,98	25,80%	1.286,73	0,12%
Friuli-V.-G.	1.215.220	911,54	75,01%	303,68	24,99%	1.215,22	0,10%
Liguria	1.550.640	1.620,14	74,63%	550,76	25,37%	2.170,90	0,14%
Emilia-R.	4.459.477	4.265,04	79,70%	1.086,33	20,30%	5.351,37	0,12%
Toscana	3.729.641	3.847,31	79,35%	1.001,22	20,65%	4.848,53	0,13%
Umbria	882.015	1.178,10	78,57%	321,33	21,43%	1.499,43	0,17%
Marche	1.525.271	1.952,35	80,00%	488,09	20%	2.440,43	0,16%
Lazio	5.879.082	8.465,88	80,00%	2.116,47	20%	10.582,35	0,18%
Abruzzo	1.311.580	1.290,59	82,00%	283,30	18%	1.573,90	0,12%
Molise	305.617	348,58	81,47%	79,28	18,53%	427,86	0,14%
Campania	5.801.692	5.115,06	80,15%	1.266,80	19,85%	6.381,86	0,11%
Puglia	4.029.053	4.230,55	80,77%	1.007,22	19,23%	5.237,77	0,13%
Basilicata	562.869	540,35	80,00%	135,09	20%	675,44	0,12%
Calabria	1.947.131	1.090,39	80,00%	272,60	20%	1.362,99	0,07%
Sicilia	4.999.891	3.849,92	77,00%	1.149,97	23%	4.999,89	0,10%
Sardegna	1.639.591	1.746,59	76,09%	548,84	23,91%	2.295,43	0,14%
ITALIA	60.359.546	60.984,87	77,72%	17.482,54	22,28%	78.467,41	0,13%

è compreso tra 41 e 70 e solo il 3% delle persone è al di sotto dei 40 anni. Per quanto riguarda il genere, il 60% è rappresentato da uomini e il 40% da donne. In riferimento alla tipologia di stomia, a livello nazionale si riscontra che il 56% delle persone ha subito una colostomia, il 22% un'ileostomia e infine il 22% degli individui è portatore di un'urostomia (13). Di seguito riportiamo una breve descrizione delle procedure di confezionamento della stomia più comuni. L'enterostomia è una procedura chirurgica che ha come scopo la creazione artificiale di un'apertura duratura attraverso la parte addominale verso l'intestino (intestino crasso o intestino tenue). Si utilizza per ovviare a disfunzioni create da masse tumorali (14). L'urostomia consente il deflusso dell'urina dall'organismo, dopo la rimozione di una parte del tratto urinario (15). La colostomia è un intervento chirurgico alquanto delicato, tramite cui si devia l'intestino crasso e lo si collega a un'apertura creata appositamente nella parete addominale. L'ileostomia infine è una procedura chirurgica delicata e complessa, che consiste nella deviazione dell'ileo verso un'apertura eseguita appositamente sull'addome.

Per quanto riguarda la lesione midollare, in base alla nostra conoscenza, non esistono attualmente, in Italia, sistemi formalizzati di sorveglianza epidemiologica della Lesione Midollare. L'estrapolazione di dati dalle casistiche ospedaliere mediante le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) è soggetta a una sottostima del numero di lesioni midollari legata sia all'elevata mortalità precoce nei casi di

lesioni cervicali alte o in presenza di gravi comorbilità nella stessa persona (p. es., trauma cranico o politrauma) sia a problemi nella definizione della lesione midollare e nella sua identificazione eziopatogenetica, specialmente per i casi non traumatici. Secondo stime derivanti da fonti quali il Ministero della Salute, l'Istituto Nazionale di Statistica e alcune ricerche epidemiologiche portate a termine all'inizio degli anni 2000, la popolazione totale di persone con lesione midollare, in Italia, è stimata in 60.000-70.000 persone; l'incidenza è stimata in 20-25 nuovi casi all'anno per milione di abitanti (16).

Metodi

Al fine di indagare sul grado di soddisfazione delle modalità distributive in Italia e sui costi indiretti correlati a tali modalità, è stato sviluppato un questionario che è stato poi somministrato a persone portatrici di stomia e/o che praticano autocateterismo a intermittenza a seguito di una lesione midollare, coinvolgendo le associazioni dei pazienti FAIS e la Federazione Associazioni Italiane Para tetraplegici (FAIP). Il questionario è stato caricato su una piattaforma online (*Typeform*[®]). Il reclutamento è avvenuto in modo consecutivo fino a circa 1.000 pazienti. Tale campione è stato ritenuto sufficientemente ampio per gli obiettivi che lo studio si proponeva di indagare tenuto conto della prevalenza nel contesto nazionale di persone portatrici di stomia e che praticano autocateterismo a seguito di una lesione midollare. Il 68,4%

dei rispondenti che hanno iniziato il questionario lo ha poi completato impiegando in media 27,0 minuti per svolgerlo nella sua interezza. Tale *survey*, una volta sviluppata, è stata validata da un *Advisory Board* che era composto da clinici, membri delle istituzioni e da associazioni dei pazienti. In particolare, il board era composto dai presidenti delle associazioni dei pazienti FAIS e FAIP, un chirurgo generale, un direttore di farmacia ospedaliero, un direttore amministrativo USL, due dirigenti farmacisti e un coordinatore infermieristico esperto in “*wound care*”. La prima domanda della *survey* informava il paziente che, in relazione al D. Lgs. 196/2003, nonché alle norme del Regolamento dell’Unione Europea GDPR (25 maggio 2018), recante disposizioni per la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali, tutti i dati rilevati mediante il questionario venivano conservati in un database protetto e utilizzati in forma anonima a fini scientifici di ricerca, studio, analisi e pubblicazione degli esiti della ricerca. La tipologia delle domande prevedeva quelle a risposta chiusa, a risposta scalare e a risposta multipla. In appendice viene riportato il questionario completo. Di seguito, invece, vengono riportate le sezioni principali di cui era composto il questionario:

- **Sezione 1: Dati anagrafici;**
- **Sezione 2: L’assistenza che ricevono le persone per la loro condizione e il relativo grado di soddisfazione;**
- **Sezione 3: Informazioni circa la situazione lavorativa dei pazienti e del caregiver.**

Per quanto concerne il grado di soddisfazione, all’interno del questionario venivano poste delle domande inerenti alle modalità distributive con cui i pazienti ricevevano i presidi necessari alla gestione della loro condizione. Le opzioni di risposta prese in considerazione erano le seguenti:

- Mi reco in farmacia/sanitaria/altro negozio autorizzato (distribuzione indiretta)
- Mi reco alla mia ASL di appartenenza (distribuzione diretta)
- I presidi vengono spediti presso il mio domicilio (distribuzione domiciliare)

Successivamente venivano poste delle domande scalari per indagare sul livello di soddisfazione associato alle modalità distributive dei presidi. La scala all’interno della domanda andava da 1 a 7, dove 7 rappresentava il massimo della soddisfazione. In tale contesto, venivano inoltre richieste informazioni circa la frequenza della fornitura e il tempo dedicato dal paziente e/o dal caregiver nel ritirare i presidi (in caso di distribuzione diretta e indiretta). Per quanto concerne la valorizzazione dei costi indiretti è stato utilizzato l’approccio del “capitale umano”; la sezione 1, dunque, è stata utile nel definire le percentuali di pazienti lavoratori e la loro professione. In base a tale approccio, la perdita di produttività è calcolata in termini di giornate di lavoro perse, tenendo in considerazione il periodo che intercorre fra il momento del ritiro dei presidi medici necessari alla condizione dei pazienti con stomia o che praticano autocateterismo a intermittenza e il ritorno all’attività lavorativa, mentre il parametro

di monetizzazione utilizzato per quantificare i costi indiretti è rappresentato dal reddito medio percepito dal paziente o dal caregiver. Dal momento che l’analisi voleva tenere conto anche delle eventuali perdite di produttività correlate a chi assiste il paziente, la *survey* ha indagato anche sulla presenza di un caregiver, sulla sua eventuale situazione lavorativa e sulla beneficiarietà o meno della Legge 104/92. Nell’analisi dei costi indiretti questa domanda risultava fondamentale, in quanto la Legge 104/92 prevede che il caregiver del paziente la cui invalidità sia stata accertata usufruisca di tre giorni al mese di permesso retribuito per l’assistenza fornita al proprio familiare. Pertanto, la quantificazione della perdita di produttività derivante dal ritiro dei presidi doveva necessariamente tenere conto di questi giorni di permesso, non includendoli nel calcolo dei costi indiretti. Attraverso le professioni indicate dai rispondenti al questionario, sono state stimate quattro classi lavorative con differenti retribuzioni salariali. Le classi sono state riportate nella Tabella II. Tali valori fanno riferimento alle risposte fornite dal questionario sia per il paziente che per il caregiver. Una volta che le professioni venivano indicate, le stesse venivano confrontate con le retribuzioni contrattuali per settore economico (Ateco) disponibili sul sito ISTAT al fine di stimare una media salariale, stratificata per semplicità in quattro categorie principali: Dirigenti, *middle management*, impiegati e liberi professionisti.

TABELLA II - Classi salariali – fonte: estrazione da istat (17)

Classi lavorative	Salario annuale medio	Guadagno orario medio
Dirigenti	€ 85.000,00	€ 40,87
Middle management	€ 55.836,00	€ 26,84
Impiegati	€ 30.140,00	€ 14,49
Liberi professionisti	€ 20.000,00	€ 9,62

Inoltre, sulla base delle informazioni raccolte dal questionario, lo studio prevedeva la realizzazione di un modello di *budget impact* al fine di stimare le perdite di produttività associate alle modalità distributive (diretta e domiciliare) per le persone portatrici di stomia. Il modello di *budget impact*, attraverso un’analisi differenziale, è in grado di valutare l’ammontare di risorse risparmiate o sostenute, viste l’introduzione o la maggiore diffusione di una data “tecnologia sanitaria”. Tale modello si poneva come obiettivo quello di valutare l’impatto di una maggior diffusione della distribuzione domiciliare nel setting sanitario italiano rispetto a una significativa diminuzione dei pazienti che usufruiscono della distribuzione diretta considerando la prospettiva dei costi indiretti, ovvero quelli legati alle perdite di produttività dei pazienti e dei loro caregiver. Sono stati sviluppati, dunque, due differenti Scenari: il primo dove, in un orizzonte temporale di tre anni, veniva considerata una quota di pazienti in distribuzione diretta costante nel tempo, e il secondo dove, invece, veniva assunto un aumento incrementale, durante l’orizzonte temporale dell’analisi, della quota della distribuzione domiciliare a scapito della distribuzione diretta (18).

Risultati

Riguardo ai principali risultati del questionario e al grado di soddisfazione rispetto alle modalità distributive, riportiamo i seguenti risultati. Tra i circa 1.000 rispondenti, il 63% dichiarava di avere una stomia, il 35% di praticare autocateterismo e il 2% di avere entrambe le condizioni oggetto dell'analisi. Tra i rispondenti vi è una prevalenza della popolazione maschile pari al 69% dei partecipanti alla *survey*. L'età media relativa al campione dei rispondenti è stata pari a 58,1 anni. Per quanto concerne la situazione lavorativa dei rispondenti il 49,5% dichiarava di essere in pensione, il 24,7% di essere un lavoratore dipendente mentre il 10,3% di essere un libero professionista. Inoltre, un 5,2% dichiarava di essere disoccupato e in cerca di lavoro mentre un 3,1% dichiarava di non stare né lavorando in modo retribuito né cercando lavoro. Infine, il 6,2% ha risposto "Altro" mentre l'1% dichiarava di essere uno studente. I risultati hanno garantito una buona rappresentatività delle Regioni italiane del nord, del centro e del sud. Le 10 Regioni più rappresentate sono riportate di seguito in ordine di numero di rispondenti decrescente: Lombardia, Lazio, Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto, Puglia, Campania, Toscana, Sicilia e Marche (Fig. 1).

Rispetto alle modalità distributive dei dispositivi necessarie alle condizioni oggetto di studio, il 48,6% dei pazienti dichiarava di recarsi in farmacia o in un altro negozio autorizzato, mentre il 34% dei rispondenti si recava presso la propria ASL di appartenenza, usufruendo della distribuzione diretta dei presidi. Per quanto riguarda la distribuzione domiciliare, tale modalità distributiva era associata al 16,1% dei rispondenti, mentre la risposta "Altro" è stata indicata solamente dall'1,3%. Oltre alla tipologia di modalità distributiva, il questionario indagava con quale frequenza i rispondenti

ritravano o ricevevano la fornitura dei dispositivi medici. Nel 67,6% dei casi veniva registrata una fornitura trimestrale, mentre, nel 9,3%, su base mensile. Anche in questo caso i rispondenti avevano la possibilità di indicare "Altro" tra le risposte (23%) e, tra queste, le risposte più frequenti erano "ogni due mesi" oppure "ogni sei mesi". Oltre alle informazioni relative alla modalità distributiva e alla frequenza di ritiro/ricezione dei presidi medici, è stato chiesto se le persone portatrici delle condizioni oggetto dell'analisi avessero avuto modo di confrontarsi con un medico specialista o un altro referente medico e/o infermiere stomaterapista per individuare il dispositivo per stomia e/o per cateterismo più adatto alle loro esigenze e, soprattutto, se avessero avuto modo di farsi indicare le modalità di consegna delle modalità distributive e le relative tempistiche. I risultati rispetto a questa domanda evidenziavano quanto segue: rispettivamente il 39% e il 19% dichiarava di essersi informato presso ambulatori specializzati nella condizione di stomia o presso le unità spinali unipolari. Il 18% dichiarava di non essersi mai confrontato con un medico specialista, referente medico o infermiere. La stessa percentuale, infine, dichiarava di essersi confrontata con un operatore professionale specializzato o presso centri riabilitativi. Infine, una piccola percentuale di pazienti riferiva di essere stata informata da un referente della ASL o di essere stata inserita in un percorso assistenziale formalizzato (3% circa).

Relativamente al grado di soddisfazione rispetto alla modalità in cui i rispondenti ricevevano i loro presidi, è stata sviluppata una domanda scalare. I valori della scala andavano da 1 a 7, dove 1 corrispondeva a "per nulla soddisfatto" e 7 a "estremamente soddisfatto". Per indagare in maniera coerente sui risultati inerenti a questa domanda, le risposte sono state suddivise in base alla modalità distributiva prescelta. Nella Figura 2 vengono riportati in percentuale i punteggi

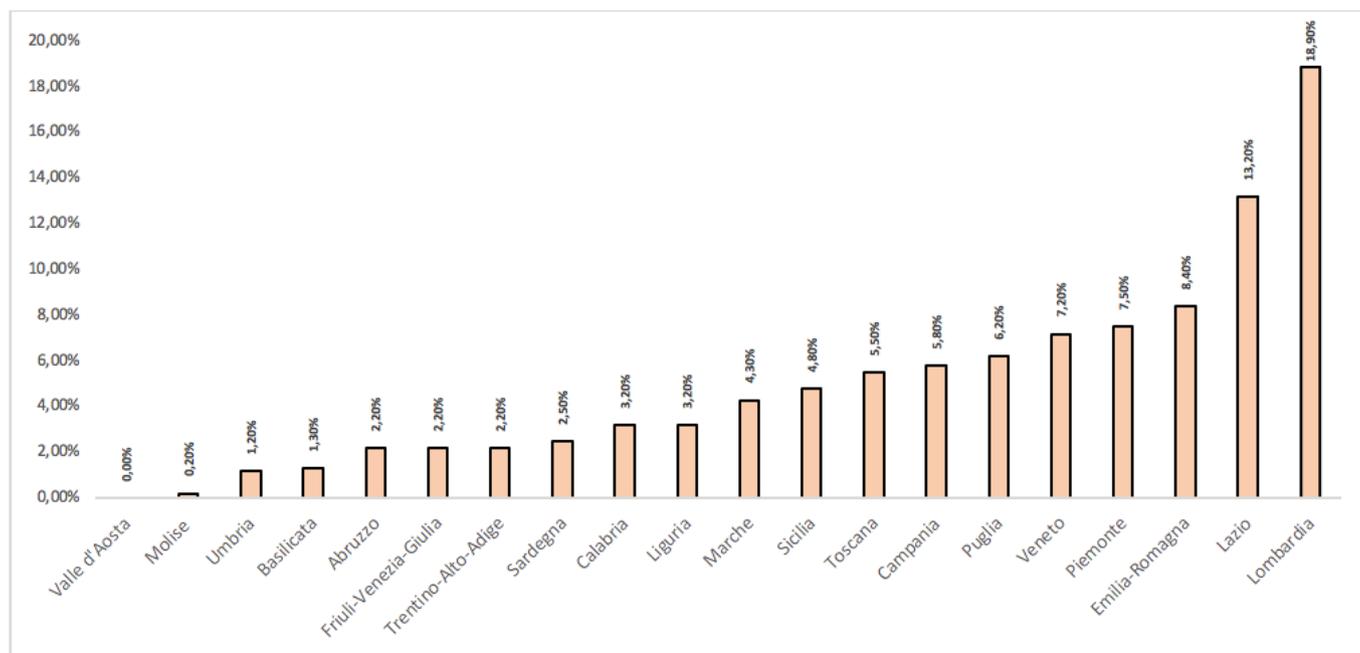


Fig. 1 - Dati epidemiologici della stomia.

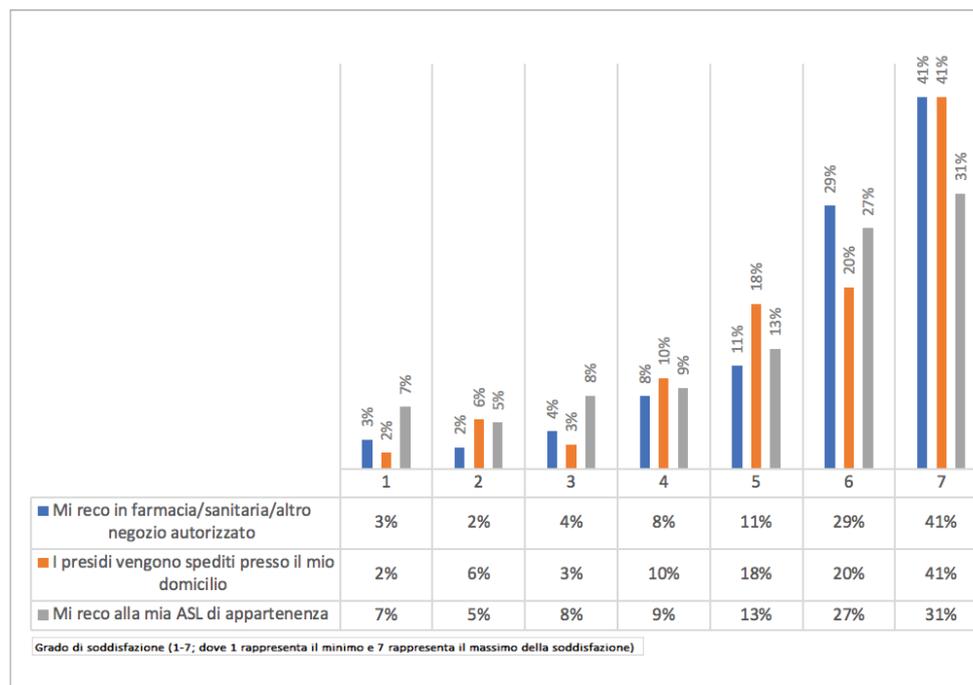


Fig. 2 - Soddisfazione rispetto alla modalità distributiva.

assegnati alle varie modalità distributive. Tra queste, quelle associate a un maggior grado di soddisfazione da parte dei rispondenti sembrano essere quella indiretta e quella domiciliare. Infatti, come si evince dal grafico riportato sotto, i gradi di soddisfazione più bassi sono associati alla distribuzione diretta (1:7%; 2:5%; 3:8%). Il punteggio relativo alla soddisfazione massima (7) veniva percepito dal 41% di coloro che usufruivano della distribuzione indiretta e della distribuzione domiciliare. Sotto il grafico riportato nella Figura 2 vengono riportati i risultati in forma tabellare espressi in termini di percentuale di rispondenti rispetto al punteggio di soddisfazione da 1 a 7 per tutte le modalità distributive. Sono stati infine calcolati i risultati in termini di punteggio medio ponderato associato alle tre modalità distributive considerate nell'analisi. I punteggi associati alle modalità distributive indiretta, domiciliare e diretta, erano rispettivamente 5,75, 5,63 e 5,19.

L'ultima domanda relativa alle modalità distributive riguardava il tempo impiegato in minuti ad andare a ritirare i presidi. Isolando le risposte di coloro i quali usufruiscono della distribuzione diretta e indiretta, il tempo medio impiegato dai pazienti e/o dai caregiver per ritirare i presidi sanitari è risultato essere pari a 63 minuti.

Dai risultati del questionario è emerso dunque che vi siano delle perdite di produttività direttamente correlate al tempo impiegato dai pazienti e dai caregiver nel dover ritirare i presidi necessari alle condizioni oggetto dell'analisi. In tale contesto, viene assunto che la distribuzione domiciliare non sia associata ad alcuna perdita di produttività per il ritiro dei presidi dal momento che chi ne usufruisce può programmare la consegna della fornitura al di fuori dell'orario di lavoro. Per quanto concerne la definizione dei costi indiretti, venivano poste delle domande inerenti all'indennità di accompagnamento e all'essere o meno beneficiari

della Legge 104/92. Il 58% dei soggetti dichiarava di essere in possesso dell'indennità di accompagnamento e il 64% di essere beneficiario della Legge 104/92. Per quanto riguarda la presenza di un caregiver, il 45% dei rispondenti dichiarava di essere supportato da qualcuno nella gestione della condizione. Riguardo alla situazione lavorativa del caregiver, il 38% dei rispondenti risultava essere rappresentato da lavoratori dipendenti, mentre il 4% da liberi professionisti. In questo ambito è stata richiesta anche la professione del caregiver al solo fine di stimare la retribuzione annuale da ISTAT e di stimare in maniera coerente le perdite di produttività in termini monetari. Relativamente all'essere supportato da un'assistenza domiciliare sanitaria per la gestione della condizione e/o della disabilità, il 92% dei rispondenti dichiarava di non beneficiarne. Riguardo alle giornate di lavoro perse, infine, il 60% circa dei rispondenti in distribuzione diretta dichiarava di perdere giorni di lavoro per ritirare i presidi necessari alla condizione. In media, pazienti e caregiver dichiaravano di perdere 2,7 giorni di lavoro ogni mese. Le perdite di produttività della distribuzione indiretta non sono state prese in considerazione all'interno del modello di *budget impact* poiché le risposte in termini di giornate di lavoro perse non portavano a risultati significativi in termini di potenziali costi indiretti evitati.

I costi indiretti della distribuzione diretta nei pazienti con stomia

Come riportato nel paragrafo dei metodi, il questionario è stato utilizzato per stimare le perdite di produttività associate ai pazienti stomizzati che usufruiscono della distribuzione diretta dei presidi. Dai risultati del questionario è emerso che vi siano delle perdite di produttività (giornate di lavoro perse)

TABELLA III - Perdita di produttività media per stomizzati e per caregiver (Distribuzione diretta)

Perdite di produttività paziente (n 104)	% di pazienti in ciascuna classe lavorativa	N pazienti in ciascuna classe lavorativa	Totale ore perse in un mese	Perdita di produttività basata sul guadagno orario medio	Perdita di produttività annuale
Dirigenti	1,03%	199,4	4.307,5	€ 176.028	€ 1.936.312
Middle management	3,90%	755,0	16.307,0	€ 437.750	€ 4.815.246
Impiegati	38,80%	7.515,0	162.323,1	€ 2.352.124	€ 25.873.361
Liberi professionisti/impiegati	56,28%	10.901,1	235.463,0	€ 2.264.067	€ 24.904.736
Perdita di produttività annuale media per paziente: € 2.970				€ 5.229.969	€ 57.529.655

Perdite di produttività Caregiver (n 104)	% di pazienti in ciascuna classe lavorativa	N pazienti in ciascuna classe lavorativa	Totale ore perse in un mese	Perdita di produttività basata sul guadagno orario medio	Perdita di produttività annuale
Dirigenti	0,00%	0,0	0,0	€ -	€ -
Middle management	3,90%	2.125,1	45.901,3	€ 1.232.184	€ 13.554.027
Impiegati	37,10%	20.228,4	436.934,2	€ 6.331.344	€ 69.644.786
Liberi professionisti/impiegati	59,00%	32.169,2	694.854,9	€ 6.681.297	€ 73.494.266
Perdita di produttività annuale media per caregiver: € 2.874				€ 14.244.825	€ 156.693.078

direttamente correlate al tempo impiegato dai pazienti e dai caregiver per ritirare i presidi necessari alle condizioni oggetto dell'analisi. In tale contesto, al fine di stimare i costi indiretti delle modalità distributive, è stato sviluppato un modello di *budget impact*. Nell'analisi dei costi indiretti viene assunto un numero di ore lavorative annuali pari a 1.920 (8 ore al giorno in 5 giorni lavorativi per 52 settimane in un anno) aggiustate per il numero medio di giorni feriali e di giorni di vacanze. Dall'analisi del questionario è emerso che il 24% dei rispondenti era rappresentato da lavoratori dipendenti, che il 45% delle persone aveva un caregiver e che il 38% dei caregiver aveva un lavoro. Oltre al lavoratore dipendente è stata riscontrata una percentuale di liberi professionisti sia tra i pazienti che tra i caregiver, rispettivamente pari al 10% e al 4%. All'interno del questionario è stato richiesto inoltre se i rispondenti fossero beneficiari della Legge 104/92 per fare opportuni aggiustamenti alle giornate di lavoro perse. La media di giornate di lavoro perse durante un mese per ritirare i presidi, pesate per coloro i quali usufruivano della distribuzione diretta e lavoravano, risultava essere pari a 2,7 (SD: $\pm 0,621$) (media tra portatori di stomia e caregiver). Nella Tabella III vengono riportati i risultati dell'analisi dei costi indiretti. Per calcolare una stima più conservativa, sono stati considerati i costi indiretti associati esclusivamente alla distribuzione diretta dei dispositivi, in quanto, dal questionario, le stesse perdite nella distribuzione indiretta risultavano non significative. Inoltre, nella Tabella, vengono riportate le sole perdite di produttività per quelle persone che non beneficiano della Legge 104/92. Infatti, come accennato nella sezione dei metodi, tale Legge fornisce la possibilità di usufruire agli aventi diritto di tre giornate di permesso al mese. Pertanto, essendo la media delle giornate di lavoro perse pari a 2,7, il modello ha assunto che le perdite di produttività dei beneficiari della Legge 104/92 non potevano essere rappresentate come un costo indiretto. Nella Tabella III vengono riportati la percentuale di pazienti

in ciascuna classe lavorativa, il totale del numero di pazienti in ciascuna classe, il totale delle ore perse in un mese e la perdita di produttività globale basata sul numero di rispondenti appartenenti a ciascuna classe, tenuto conto delle ore lavorative in un anno. Le perdite di produttività annuali per gli individui che usufruiscono della distribuzione diretta dei dispositivi medici per la gestione della propria condizione sono pari in media a 2.970 € (SD: $\pm 683,1$ €). Poco inferiore è la perdita di produttività per i caregiver, pari a 2.874 € (SD: $\pm 661,02$ €)

In considerazione di tali risultati, è stato sviluppato il modello di *budget impact*, nel quale venivano sviluppati due differenti Scenari. Il primo dove si prevedeva una quota costante delle modalità distributive in tre anni di orizzonte temporale (Scenario A), stimata attraverso i risultati della *survey*, e un secondo dove, invece, veniva assunta una diffusione incrementale della distribuzione domiciliare dei presidi per stomia (Scenario B) a scapito delle distribuzioni diretta e indiretta. Nella Tabella IV vengono indicate le quote di mercato utilizzate nel modello di *budget impact*.

TABELLA IV - Market share del modello di *budget impact*

Market Share (Scenario A)	2020	2021	2022
Diretta	30,05%	30,05%	30,05%
Indiretta	47,90%	47,90%	47,90%
Domiciliare	22,05%	22,05%	22,05%
Market Share (Scenario B)	2020	2021	2022
Diretta	26,10%	21,10%	16,60%
Indiretta	43,00%	38,50%	33,50%
Domiciliare	30,90%	40,40%	49,90%

In considerazione dei dati epidemiologici reperiti in letteratura, dai quali si evinceva che la popolazione con stomia in Italia è pari a 78.467 casi, e dei risultati del questionario, dai quali si evinceva una distribuzione delle quote associata alle modalità distributive, il modello ha previsto un numero di pazienti in distribuzione diretta (nello Scenario A) pari a 23.579 nei tre anni dell'orizzonte temporale. Nello Scenario B, dal momento in cui si assumevano un incremento della distribuzione domiciliare e una conseguente diminuzione dei pazienti che usufruivano della distribuzione diretta e indiretta, i pazienti con tale distribuzione erano pari a 20.479, 16.556 e 13.025. Di seguito sono riportati i risultati della prospettiva sociale, che tiene conto dei pazienti lavoratori, che hanno un caregiver e che non sono beneficiari della Legge

104/92, in modo tale da stimare le perdite di produttività associate alla distribuzione diretta dei dispositivi per le persone portatrici di stomia. I risultati sono riportati sotto forma di differenziale per anno e come impatto totale cumulato nei tre anni. La diffusione della distribuzione domiciliare potrebbe potenzialmente portare a un risparmio in termini di costi indiretti evitati. Il risparmio derivante dalla riduzione dei pazienti che usufruivano della distribuzione diretta è incrementale e raggiunge il suo apice nel terzo anno dell'orizzonte temporale considerato. L'ammontare delle risorse indirette risparmiate secondo la nostra simulazione risulta essere pari a 2.479.519 € (SD: ± 570.289 €) (Tab. V). Infine, nella Figura 3 vengono rappresentati i costi totali e il differenziale per ciascun anno dell'analisi condotta.

TABELLA V - Risultati del modello di *budget impact*

Scenario B				
	2020	2021	2022	Totale
Pazienti distribuzione diretta lavoratori	6.912	5.547	4.332	€ 16.791,37
Pazienti non beneficiari della 104	2.488	1.997	1.560	€ 6.044,89
Pazienti con caregiver	1.306	1.048	819	€ 3.173,57
Stima impatto costi sociali	€ 11.144.944,32	€ 8.943.900,02	€ 6.984.891,32	€ 27.073.735,66
Scenario A				
	2020	2021	2022	Totale
Pazienti distribuzione diretta	7.958	7.900	7.842	€ 23.700,42
Pazienti non beneficiari della 104	2.865	2.844	2.823	€ 8.532,15
Pazienti con caregiver	1.504	1.493	1.482	€ 4.479,38
Stima impatto costi sociali	€ 12.831.631,30	€ 12.737.639,60	€ 12.644.336,39	€ 38.213.607,29
Analisi differenziale (budget impact)	-€ 375.423,88	-€ 844.413,00	-€ 1.259.682,94	-€ 2.479.519,81

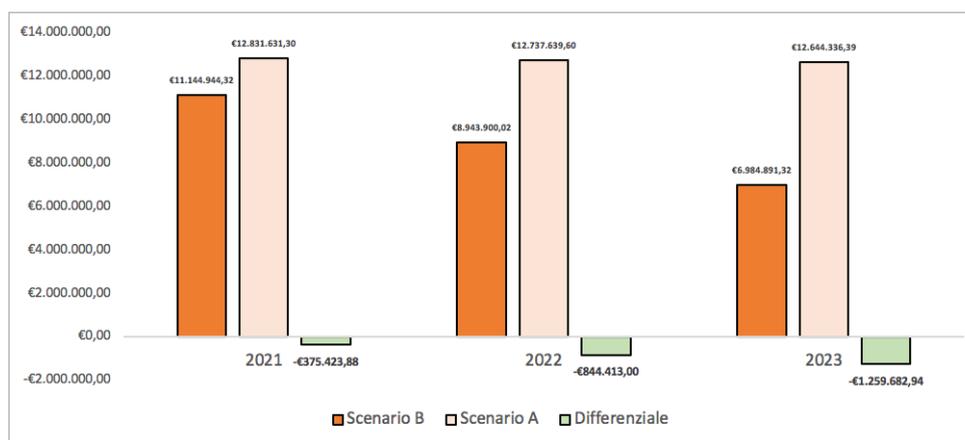


Fig. 3 - Costi totali del modello di *budget impact* e differenziale.

Discussione

L'analisi condotta ha dimostrato come un incremento della distribuzione domiciliare e una contestuale diminuzione della quota di pazienti che usufruiscono della distribuzione diretta nell'ambito dei dispositivi associati alle persone portatrici di stomia possano essere associati a risparmi di risorse per l'intera società (costi indiretti evitati). I risultati della *survey* inoltre hanno dimostrato come tale modalità sia associata a un buon grado di soddisfazione da parte degli utenti che ne usufruiscono. Tuttavia, l'analisi condotta non è esente da limiti. La domanda inerente al grado di soddisfazione possiede il limite intrinseco del non essere a conoscenza di eventuali esperienze alternative rispetto alla modalità distributiva selezionata dal paziente nel corso del questionario. Pertanto, non essendoci un parametro relativo al grado di soddisfazione che in qualche modo rappresenti un valore di riferimento o di scostamento, è necessario basarsi esclusivamente sulla percezione soggettiva del rispondente rispetto alla modalità distributiva dichiarata. Per quanto concerne il modello di *budget impact*, l'assunzione principale riguardava l'assenza di perdite di produttività nei pazienti che usufruiscono della distribuzione domiciliare a causa del non dover ritirare i presidi presso l'Azienda Sanitaria Locale (ASL). Tale assunzione sembra coerente, ma, al fine di irrobustire i risultati della nostra analisi, dovrebbe essere indagata più approfonditamente. Riteniamo comunque ragionevole che le perdite di produttività siano associate a valori più alti della modalità distributiva diretta rispetto a quella domiciliare. In conclusione, questo studio può rappresentare un primo *benchmark* di riferimento per quanto concerne il grado di soddisfazione e i costi indiretti associati alle modalità distributive dei presidi medici all'interno del contesto sanitario italiano. A nostra conoscenza, infatti, il presente studio rappresenta la prima analisi di costi indiretti associata alla modalità di distribuzione dei presidi per la stomia e l'incontinenza. Relativamente ai risultati del questionario, riteniamo che i risultati conseguiti possano essere utili per ulteriori studi e indagini riguardanti le persone portatrici di una stomia e che praticano autocaterismo a intermittenza a seguito di una lesione midollare.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
 Financial support: This article has been made possible by a contribution from Coloplast.
 Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Decreto del Presidente del Consiglio Dei Ministri – 12 gennaio 2017 – Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17*02015) (GU Serie Generale n.65 del 18-03-2017 – Suppl. Ordinario n. 15); [Online](#) (ultimo accesso: ottobre 2021)
- Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria” – Legge 16 novembre 2001, n. 405. [Online](#) (ultimo accesso: gennaio 2022)
- Decreto Ministeriale – 11 giugno 2010 – Definizione modalità e contenuti prove di ammissione ai corsi di laurea Specialistica/Magistrale programmati a livello nazionale – anno accademico 2010/2011. [Online](#) (ultimo accesso: ottobre 2021)
- Cornago D, Garattini L. The stoma appliances market in five European countries: a comparative analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2002;1(1):43-50. [PubMed](#)
- Garattini L, Cornago D, Tediosi F. A comparative analysis of domiciliary oxygen therapy in five European countries. *Health Policy*. 2001;58(2):133-149. [CrossRef PubMed](#)
- Armeni P, Bertolani A., Costa F., Jommi C., Otto M., Politiche del farmaco ed impatto sulla spesa: gli effetti di quindici anni di decentramento nel SSN, con un focus sull'adozione di forme alternative di distribuzione dei farmaci, in Rapporto OASI 2017, Egea. [Online](#) (ultimo accesso: gennaio 2022)
- Berti G, et al. La customer satisfaction nella distribuzione diretta dei farmaci compresi nell'allegato 2 al DM 22/12/2000. *Bollettino SIFO*; 2006:48.
- Bruni V, Garlatti A. Distribuzione dei farmaci: gestione diretta o tramite farmacie? Materiali e metodi da un caso aziendale. *Mecosan*. 2014;91(91):81-104. [CrossRef](#)
- Jommi C, Paruzzolo S. Il costo della distribuzione diretta dei farmaci: analisi del caso Umbria. *Economia & Politica del Farmaco*. 2005;5:23-29.
- Jommi C, Bianco A, Chiument M, Valinotti G, Cattel F. Il costo della distribuzione diretta dei farmaci in dieci aziende sanitarie piemontesi. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*. 2015;29(3):153-169. [CrossRef](#)
- Rega C, Gamberini L, De Rosa M. Analisi dei costi di servizio per confezione dei farmaci in PHT relativi alle differenti modalità distributive: diretta o per conto. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*. 2010;24(4):438-447. [CrossRef](#)
- Scala D, et al. La distribuzione diretta dei farmaci nell'A.O. Cardarelli di Napoli: un'esperienza di informazione al paziente. *GIFC*. 2012;26(1):7-16. [CrossRef](#)
- La qualità dei dispositivi medici, le paure e le aspettative degli italiani; F.A.I.S. Onlus Federazione Associazioni Incontinenti e Stomizzati. [Online](#) (ultimo accesso: giugno 2021)
- Douglas M. Anderson, A. *Elliot Michelle, Mosby's medical, nursing, & Allied Health Dictionary sesta edizione*. New York: Piccin; 2004.
- Tomaselli N, McGinnis DE. Urinary diversions: surgical interventions. In: Colwell JC, Goldberg MT, Carmel JE, eds. *Fecal and Urinary Diversions: Management and Principles*. St Louis, MO: Mosby-Yearbook; 2004:184-204.
- AGENAS, documento di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza alla persona con lesione midollare, 2015. [Online](#) (ultimo accesso: giugno 2021)
- Istituto Nazionale di Statistica; [Online](#) (ultimo accesso: ottobre 2021)
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press; 2015.



Analisi di costo-utilità di ceftolozano/tazobactam rispetto a meropenem in pazienti con polmonite acquisita in ospedale (HABP) o polmonite associata a ventilazione meccanica (VABP)

Francesco Saverio Mennini^{1,2}, Martina Paoletti¹, Chiara Bini¹, Andrea Marcellusi^{1,2}, Marco Falcone³, Massimo Andreoni⁴

¹Faculty of Economics, Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy

²Institute for Leadership and Management in Health – Kingston University London, London - UK

³Department of Clinical and Experimental Medicine, Infectious Diseases Unit, University of Pisa, Pisa - Italy

⁴Department of Infectious Diseases, University of Rome Tor Vergata, Rome - Italy

Cost-utility analysis of ceftolozane/tazobactam vs meropenem in patients with hospital-acquired pneumonia (HABP) or ventilator-associated pneumonia (VABP)

Objective: This study aims to evaluate the cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam compared to meropenem for the treatment of patients with hospital-acquired pneumonia (HABP) or ventilator-associated pneumonia (VABP) from the Italian National Health Service (NHS) and social perspective.

Method: A decision tree and a Markov model were developed in order to forecast long-term and short-term disease effects respectively. A hypothetical target population of 1,000 HABP/VABP patients was followed for a lifetime time horizon. In the short-term decision tree, two different settings were developed in order to evaluate the value of empirical therapy compared with the start of treatment after confirmation of the antibiogram. Treated and cured patients enter the long-term Markov model following the mortality of the general population. Direct and indirect costs were considered accordingly with the analysis perspective.

Results: The analysis showed that ceftolozane/tazobactam, in both treatment settings (empirical and confirmed), may be a cost-effective option compared to meropenem from the NHS and social perspective (ICER equal to € 1,913 and € 2,203 in the empirical treatment setting and € 6,163 and € 6,597 in the confirmed treatment setting for NHS and social perspective respectively).

Conclusions: Introduction of ceftolozane/tazobactam within the Italian healthcare context can represent a valid therapeutic solution both from an economic and an efficacy profile point of view.

Keywords: Antibiotic-resistance, Antibiotics, Cost-effectiveness analysis, Cost-utility analysis, Nosocomial infections

Introduzione

Le polmoniti acquisite in ospedale (HABP) e le polmoniti associate a ventilazione meccanica (VABP) costituiscono un rilevante problema sanitario e hanno un forte impatto

dal punto di vista epidemiologico ed economico, specialmente in termini di risorse assorbite nell'ambito del setting ospedaliero.

La gestione delle HABP e delle VABP ad oggi viene gestita attraverso regimi di terapia antibiotica empirico-ragionati come meropenem e piperacillina/tazobactam (1). Inoltre, indipendentemente dalla gravità della condizione patologica, la gestione è attualmente complicata dai problemi correlati all'antibiotico-resistenza. Gli ultimi dati pubblicati a livello nazionale e internazionale da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) evidenziano come la diffusione delle antibiotico-resistenze, specialmente a livello nosocomiale, costituisca una delle principali minacce alla salute globale del ventunesimo secolo (2).

Oltre all'elevato peso epidemiologico associato alle potenziali resistenze agli antibiotici, occorre considerare anche che le HABP e le VABP sono associate a un elevato

Received: June 16, 2021

Accepted: February 21, 2022

Published online: April 7, 2022

This article includes supplementary material

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



tasso di mortalità che oscilla tra il 20% e il 50%. Una recente analisi condotta da Talbot et al., effettuata su sette database di pazienti con polmonite nosocomiale e polmonite associata alla ventilazione meccanica, ha evidenziato come i tassi di mortalità raggiungano il 27,0% nelle VABP, il 21,7% nelle HABP non ventilate e tassi fino al 39,4% nelle VHABP (3).

Si evidenzia inoltre come un ritardo nella somministrazione di una terapia antibiotica appropriata aumenti drasticamente i tassi di mortalità, in particolare nel caso di pazienti affetti da VABP per cui la mortalità raggiunge tassi più elevati in presenza di un trattamento ritardato e/o inappropriato (4).

Oltre all'elevato burden epidemiologico e sociale delle polmoniti, occorre considerare anche il peso economico che esse comportano per i Sistemi Sanitari.

Uno studio condotto in Pennsylvania da Davis et al. su una coorte di 7.896 pazienti (5) evidenzia come, nonostante HABP e VABP abbiano fattori di rischio e complicanze simili, le HABP si presentano con più frequenza (5.597 vs 2.299 casi tra il 2009 e il 2011) e siano per questo associate a un maggiore onere economico (\$ 156 milioni vs \$ 86 milioni). Tuttavia, il costo medio/paziente è risultato essere superiore nei casi di VABP rispetto ai casi di HABP (\$ 37.442 vs \$ 28.008).

Un secondo studio condotto tra gennaio 2008 e marzo 2015 da Sun et al., su una coorte di 288.538 pazienti (6), riporta che le HABP/VABP sono associate a elevati costi dovuti alla degenza in terapia intensiva, alle ospedalizzazioni e alla perdita di produttività. Lo studio conferma che i pazienti con VABP presentano costi ospedalieri più elevati (mediana: \$ 64.639, IQR: \$ 36.979-\$ 108.391) e degenze più lunghe (mediana: 21 giorni, IQR: 13-33 giorni) rispetto ai pazienti con HABP, che presentano un costo mediano pari a \$ 27.422 (IQR: \$ 15.075-\$ 52.469) e una degenza ospedaliera con una mediana pari a 14 giorni (IQR: 9-22 giorni). La possibilità di ridurre le giornate di degenza rappresenta un vantaggio anche in termini di costi indiretti. In particolar modo, il paziente è in grado di tornare a lavorare in tempi più rapidi.

Occorre inoltre evidenziare che tale burden tende a crescere in maniera considerevole in caso di terapia antibiotica inappropriata e di infezione da germi multi-resistenti. Esistono infatti altri studi presenti in letteratura che mostrano come in particolare le antibiotico-resistenze generate da patogeni Gram negativi comportino un significativo incremento della durata della degenza e il conseguente aumento dei costi di ospedalizzazione (7).

Questo quadro evidenzia la necessità di investire in ricerca e sviluppo per poter trovare nuove opzioni terapeutiche per il trattamento delle infezioni nosocomiali e in particolare delle polmoniti (HABP e VABP) che restano ad oggi un'importante causa del prolungamento della degenza ospedaliera, con un significativo incremento tanto in termini di costi diretti sostenuti dal SSN quanto di costi indiretti a carico della società.

Da gennaio 2021 è disponibile anche ceftolozano/tazobactam per il trattamento di VABP e HABP. Sulla base dei dati emersi dal trial registrativo ASPECT-NP, l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare i costi e gli outcome associati al trattamento con ceftolozano/tazobactam rispetto a meropenem per il trattamento di pazienti con HABP o VABP nel contesto nazionale.

Metodi

È stata sviluppata un'analisi di costo-utilità di ceftolozano/tazobactam per il trattamento di pazienti con HABP o VABP rispetto a meropenem, comparatore di riferimento del trial registrativo ASPECT-NP (8), sia secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nell'ambito del setting ospedaliero sia secondo la prospettiva sociale, dunque considerando anche i costi indiretti. L'analisi è stata condotta simulando il percorso di una coorte teorica di 1.000 pazienti con HABP o VABP. Data l'evoluzione della patologia anche su outcome di lungo periodo, si è deciso di considerare un orizzonte temporale lifetime (40 anni), al fine di poter catturare tutti i costi e i benefici in termini di salute maturati a seguito del trattamento.

Per descrivere al meglio il percorso del paziente e la storia naturale di malattia, l'analisi economica è stata sviluppata attraverso lo sviluppo di due modelli integrati tra loro:

- un modello ad albero decisionale di breve termine;
- un modello di Markov di lungo termine per catturare tutti gli effetti associati anche nel lungo periodo.

In entrambi i modelli sono stati confrontati costi e outcomes per i due diversi trattamenti: ceftolozano/tazobactam e meropenem.

Il modello di Markov è risultato caratterizzato da cicli della durata di un anno; è stata inoltre applicata una correzione di mezzo ciclo al fine di minimizzare una sovrastima (o sottostima) dei QALYs cumulativi che può insorgere quando si considera, invece, che le transizioni si verifichino solo all'inizio (o alla fine) di ciascun ciclo.

Gli outcomes sono stati espressi in termini di anni di vita guadagnati pesati per la qualità di vita (QALYs) mentre i costi imputabili alla patologia oggetto di analisi fanno riferimento all'anno 2019. I risultati sono stati riportati in termini di costo incrementale per QALY guadagnato, sintetizzato nell'Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Il modello è stato sviluppato con Microsoft Office Excel 2017. Sia i costi sia gli outcomes sono stati aggiornati applicando un tasso di sconto del 3%, come da Linee Guida nazionali (9).

Struttura del modello

L'analisi è stata condotta partendo da una simulazione patient level. Il modello, sviluppato su una coorte ipotetica di 1.000 pazienti, risulta alimentato da una selezione random di ceppi isolati dal database Program to Assess Ceftolozane/Tazobactam Susceptibility (PACTS) surveillance, assumendo che ogni patogeno isolato sia associato a un singolo paziente (10).

Con riferimento all'albero decisionale di breve termine sono stati sviluppati due diversi settings, al fine di valutare il valore della terapia empirica rispetto all'avvio del trattamento dopo la conferma dell'antibiogramma in questa specifica casistica di pazienti:

- **SCENARIO 1. Setting di trattamento "iniziale" empirico:** valuta l'uso di ceftolozano/tazobactam in pazienti ad alto rischio prima che sia noto il profilo di suscettibilità



dell'agente patogeno. Questa è un'impostazione comune nella pratica *real-life* in cui i medici spesso somministrano il trattamento sulla base di un' "ipotesi plausibile" mentre attendono i risultati dei test (durata ipotizzata dall'esecuzione del test pari a 2 giorni). Infatti, in tale setting, i pazienti entrano nel modello al momento della diagnosi di HABP/VABP, concomitante con l'inizio della terapia empirica con ceftolozano/tazobactam, e continuano il trattamento empirico finché i risultati dell'antibiogramma sono disponibili. Una volta confermati i risultati del test, i pazienti con HABP/VABP vengono suddivisi in tre casistiche di trattamento (Fig. 1):

- *Caso 1* – Pazienti con ceppo sensibile a ceftolozano/tazobactam, ma non a un'alternativa meno costosa (o se il medico ha comunque una ragione alternativa per raccomandarne l'uso) rimangono in trattamento con ceftolozano/tazobactam dopo i risultati dei test. I pazienti che rimangono in vita ma non risultano guariti passano a un trattamento di seconda linea.
- *Caso 2* – Pazienti con ceppo sensibile a ceftolozano/tazobactam e a un'alternativa meno costosa iniziano il trattamento con ceftolozano/tazobactam, ma passano a un trattamento più economico dopo i risultati dei test.
- *Caso 3* – Pazienti con ceppo non sensibile a ceftolozano/tazobactam iniziano il trattamento empirico con ceftolozano/tazobactam, ma passano a un trattamento alternativo dopo i risultati del test.

- **SCENARIO 2. Setting di trattamento "confermato" dopo i risultati dell'antibiogramma:** valuta l'uso di ceftolozano/tazobactam come trattamento di prima linea quando il profilo di suscettibilità dell'agente patogeno è confermato dall'antibiogramma. In seguito al trattamento, i pazienti vengono classificati come "guariti" o "non guariti" o "morti". I pazienti che non risultano guariti dopo il trattamento di prima linea, ricevono un trattamento di seconda linea sia nel braccio di intervento (ceftolozano/tazobactam) sia in quello del comparatore (Fig. 2).

Per entrambi i settings, il braccio di ceftolozano/tazobactam e quello del comparatore seguono lo stesso percorso all'interno del modello e i trattamenti successivi a cui i pazienti vengono sottoposti in caso di de-escalation/switch dipendono dal profilo di suscettibilità dell'agente patogeno causale.

I pazienti trattati e guariti entrano nel modello di Markov di lungo termine (Fig. 3) seguendo la mortalità generale della popolazione (sulla base di età e sesso). È stato assunto che i pazienti in vita ma non guariti dopo il periodo di trattamento muoiano entro un anno.

Popolazione e dati di suscettibilità

La popolazione oggetto di analisi risulta caratterizzata dai soggetti ricoverati in ospedale di età superiore ai 18 anni con infezione batterica da Gram negativi (HABP/VABP

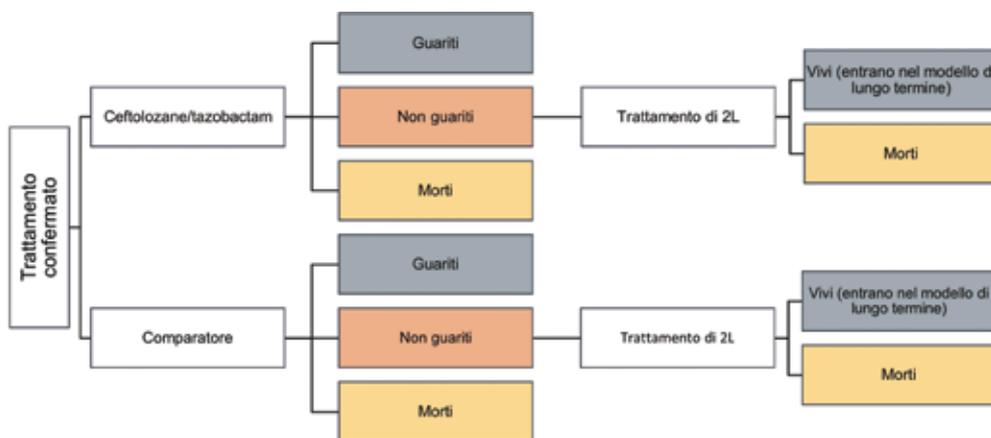


Fig. 1 - Setting di trattamento iniziale: terapia empirica.

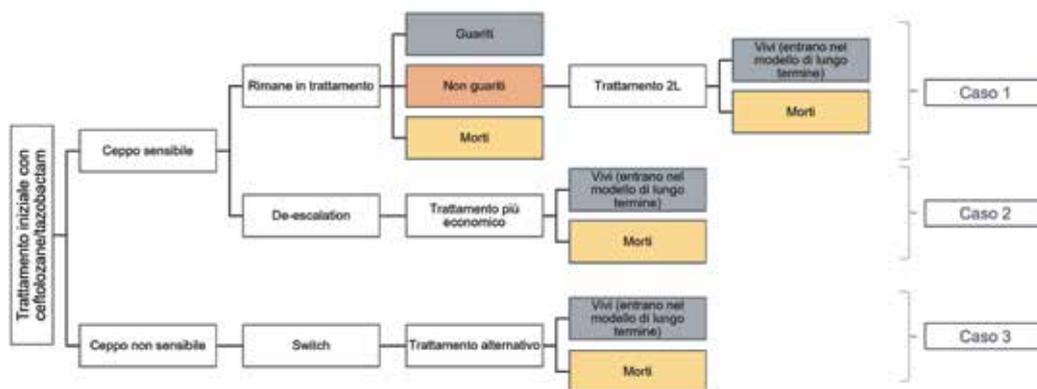


Fig. 2 - Setting di trattamento confermato dopo antibiogramma.



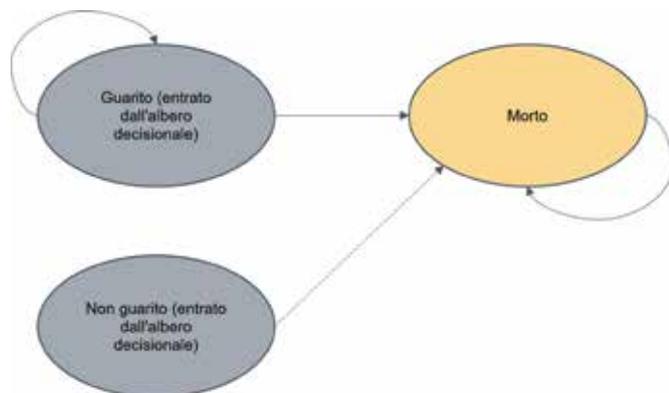


Fig. 3 - Struttura del modello di Markov.

specificamente ventilate). Le caratteristiche generali dei pazienti e i dati di efficacia per i diversi trattamenti sono stati ricavati dal trial ASPECT-NP, uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, condotto con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di ceftolozano/tazobactam rispetto a meropenem nel trattamento delle infezioni HABP e VABP (8). In particolare, l'analisi del caso base utilizza i dati dello studio clinico ASPECT-NP relativamente alla popolazione microbiologica intent-to-treat (mITT), ovvero la popolazione costituita dai soggetti randomizzati che hanno ricevuto una qualsiasi quantità del farmaco in studio che avevano almeno un patogeno respiratorio batterico isolato dalla coltura basale del tratto respiratorio inferiore (LRT) e che sono risultati suscettibili ad almeno uno dei farmaci in studio. Nella Tabella supplementare A sono riportate le caratteristiche generali della popolazione mITT all'interno dello studio clinico ASPECT-NP. I dati di suscettibilità sono stati ricavati dal programma di sorveglianza antimicrobica SENTRY (PACTS database) *Antimicrobial Surveillance Program* con riferimento al solo contesto nazionale. Nella Tabella supplementare B è riportata la distribuzione dei patogeni relativamente al campione italiano presente nel database PACTS.

In particolare, partendo dai dati specifici per l'Italia del PACTS database (10), sono stati replicati i profili di suscettibilità della coorte di pazienti inclusa all'interno del modello economico (Tab. I). Il profilo di suscettibilità è stato utilizzato per determinare il percorso del paziente (proporzione suscettibile al trattamento) e la scelta degli eventuali trattamenti successivi.

TABELLA I - Distribuzione dell'utilizzo dei diversi antibiotici negli scenari di trattamento successivi (dopo 1a linea di trattamento) – pacts data 2011-2018 (estrazione dati italiani)

	Dopo l'utilizzo di ceftolozano/tazobactam			Dopo l'utilizzo di meropenem		
	% utilizzo nella 2ª linea	% uso nel trattamento di de-escalation	% uso nel trattamento di switch	% utilizzo nella 2ª linea	% uso nel trattamento di de-escalation	% uso nel trattamento di switch
Meropenem	0,0%	62,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Piperacillina/tazobactam	0,2%	37,9%	0,0%	0,5%	100,0%	0,1%
Amikacin	97,5%	0,0%	56,7%	94,6%	0,0%	60,4%
Colistin	2,3%	0,0%	43,3%	4,9%	0,0%	39,5%

Efficacia

I dati di efficacia sono stati ricavati dal trial ASPECT-NP, il quale ha valutato il tasso di risposta di ceftolozano/tazobactam e meropenem pari rispettivamente al 60,6% e al 56,7% usando la risposta clinica alla visita TOC (*Test-of-cure*). Si rimanda alla Tabella supplementare C per ulteriori dettagli.

Si è assunto che, per ognuno dei trattamenti, il tasso di risposta utilizzato nel setting di trattamento iniziale (empirico, scenario 1) fosse lo stesso utilizzato nel setting di trattamento "confermato" (scenario 2). Questo approccio conservativo è stato adottato al fine di utilizzare i dati disponibili nello studio ASPECT-NP.

Il tasso di risposta del trattamento selezionato è stato applicato alla proporzione di pazienti che rimangono nel setting di trattamento "iniziale" empirico per determinare la proporzione di "guariti", mentre, nel setting di trattamento "confermato", è stato utilizzato per determinare la proporzione di pazienti guariti dal trattamento di prima linea.

Per quanto riguarda i trattamenti di switch e di de-escalation, i dati di efficacia e i tassi di risposta e di mortalità sono stati ricavati da un'analisi di confronto indiretto (*Network Meta Analysis, dati interni MSD*).

Il tasso di risposta è stato aggiustato per le linee di trattamento successive alla prima per tenere conto della probabilità che il paziente possa ricevere un trattamento ritardato e/o inappropriato. L'OR (Odds Ratio) applicato al tasso di risposta in questo specifico caso è di 4,55 (11). Ciò implica che la probabilità di una risposta positiva al trattamento per un paziente a cui è stata somministrata una terapia iniziale adeguata è di 4,55 volte superiore rispetto alla probabilità di risposta di un paziente che ha ricevuto un trattamento inizialmente inappropriato.

Dati di mortalità

Per determinare la proporzione di pazienti che rimane in trattamento empirico iniziale, il modello utilizza la mortalità per tutte le cause a 28 giorni riportata nel trial ASPECT-NP (8). I tassi di mortalità per ceftolozano/tazobactam e meropenem sono pari rispettivamente al 20,1% e al 25,5% (Tab. suppl. D).

In linea con quanto riportato per l'efficacia, anche il tasso di mortalità è stato aggiustato per le linee di trattamento successive per tenere conto della probabilità che l'evento di morte sia condizionato da un trattamento ritardato e/o inappropriato. Nel caso base è stato assunto che non vi sia alcun

aggiustamento del tasso di mortalità per i pazienti sottoposti al trattamento di seconda linea (OR = 1).

L'aggiustamento del tasso di mortalità è stato invece applicato ai trattamenti di "switch" nel setting di trattamento empirico (*scenario 1*) in quanto è stato osservato un aumento del tasso di mortalità per i pazienti che hanno cambiato trattamento poiché non sensibili al trattamento iniziale. L'OR applicato in questo specifico caso è risultato pari a 2,92 (12), il che implica che la probabilità di morte per un paziente che ha ricevuto un trattamento iniziale inappropriato risulta 2,92 volte superiore rispetto alla probabilità di un paziente che ha ricevuto un trattamento inizialmente adeguato. Come per i trattamenti di switch e di de-escalation, anche i dati di mortalità sono stati ricavati da un'analisi di confronto indiretto (*Network Meta Analysis, dati interni MSD*).

Al termine dell'albero decisionale di breve termine, è stato assunto che i pazienti in vita ma non guariti muoiono entro un anno. I pazienti trattati e guariti entrano nel modello di Markov di lungo termine seguendo la mortalità generale della popolazione (13). Tuttavia, il rischio di mortalità nel lungo periodo, a seguito del trattamento, potrebbe essere influenzato da malattie, comorbidità e immunosoppressione (14). Pertanto, si è ritenuto necessario applicare al tasso di mortalità della popolazione generale, il tasso di mortalità standardizzato (SMR) mediante la seguente formula:

$$\text{Mortality rate of cured patients} = \text{general population mortality} \times \text{SMR}$$

SMR: tasso di mortalità standardizzato.

Note: SMR = 1 (caso base), i pazienti "guariti" hanno lo stesso tasso di mortalità della popolazione generale; SMR > 1, il tasso di mortalità dei pazienti "guariti" è più alto di quello della popolazione generale.

Utilità

I valori di utilità associati a ciascuno stato di salute sono stati ottenuti dalla letteratura (Tab. II).

Trattandosi di una patologia acuta, nel modello di Markov è stato assunto che, dopo la guarigione, i valori di

TABELLA II - Utilità per stato di salute (albero decisionale di breve termine)

Stato di salute	Utilità	Fonte	Distribuzione
Pazienti sottoposti a ventilazione meccanica	0,50	Expert opinion	Beta (0,40; 0,60)
Pazienti trattati in terapia intensiva	0,68	Whittington et al. 2017 (15)	Beta (0,54; 0,81)
Pazienti trattati in degenza ordinaria	0,73	Lee et al. 2010 (16)	Beta (0,58; 0,86)

qualità di vita correlati alla salute (HRQL) dei pazienti tornino allo stesso livello di quelli della popolazione generale. All'interno del modello di Markov, le utilità associate ai pazienti guariti sono state assunte pari alle utilità della popolazione generale per il contesto nazionale ottenute dal lavoro di Scalone et al. 2015 (17) (Tab. suppl. E). I valori delle disutilità associate agli eventi avversi sono stati ottenuti dalla letteratura e da expert opinion (Tab. suppl. F).

Parametri di costo

All'interno dell'analisi sono stati considerati sia i costi diretti sia i costi indiretti, questi ultimi intesi in termini di perdita di produttività da parte del paziente a causa della malattia e da parte del caregiver a causa della prestazione di assistenza al paziente.

Costi diretti

Tra i costi diretti sono stati inclusi i costi dei trattamenti, di ospedalizzazione, delle visite specialistiche e di gestione degli eventi avversi.

Per i farmaci sono stati considerati i prezzi ex-factory al netto degli sconti previsti per legge. Tutti i costi provenienti dalla letteratura sono stati aggiornati all'anno 2019 utilizzando l'indice dei prezzi al consumo ove necessario (18). Nella Tabella III sono

TABELLA III - Formulazione, prezzo, posologia e durata dei trattamenti considerati nell'analisi

Farmaco	Confezione (N. flaconi)	Dose per flacone	Prezzo ex-factory confezione	Prezzo ex-factory flacone	Dosaggio per somministrazione	Somministrazioni giornaliere	Durata media (giorni) e DS	Fonte durata del trattamento
Farmaci confrontati								
Ceftolozano/tazobactam	10	1 g/500 mg	827,31 €	82,73 €	2 g/1 g	3	8,00 (3,53)	ASPECT-NP
Meropenem	10	500 mg	64,77 €	6,48 €	1.000 mg	4	8,23 (3,61)	ASPECT-NP
	10	1.000 mg	119,89 €	11,99 €				
Farmaci impiegati in caso di switch/de-escalation								
Piperacillina/tazobactam	1	2 g/250 mg	3,54 €	3,54 €	4 g/0,5 g	4	7,60 (0,76)	Joshi et al. 2006 (19)
	1	4 g/500 mg	8,38 €	8,38 €				
Amikacin	10	500 mg	29,94 €	2,99 €	5 g/0,5 g	3	5,00 (2,00)	ASPECT-NP
	1	1.000 mg	3,67 €	3,67 €				
Colistin	10	150 mg	232,91 €	23,29 €	2,50 mg/kg	3	10,50 (1,00)	ASPECT-NP

riportati rispettivamente le formulazioni, i prezzi, la posologia e la durata di ciascun trattamento considerato nell'analisi.

Per quanto riguarda il costo delle ospedalizzazioni e delle visite specialistiche, Lucioni et al. (20) forniscono un costo della terapia intensiva pari a € 1.409,60 per giorno, mentre il Libro verde sulla spesa pubblica (21) fornisce un costo della degenza ordinaria pari a € 779,14 per giorno. Il costo giornaliero della ventilazione meccanica pari a € 3.898,75 è stato ottenuto dalla tariffa DRG 565 ricalibrata su base giornaliera (22). Il costo della visita specialistica ambulatoriale è stato ottenuto dal Tariffario Nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica e ambulatoriale ed è risultato pari a € 20,66 (23). Nella Tabella IV sono riportati i costi per la gestione degli eventi avversi e le stime di incidenza associate a ciascun evento avverso ottenute dal trial ASPECT-NP (8).

I dati relativi alla durata di degenza in ricovero ordinario, terapia intensiva e con ventilazione meccanica sono stati

ricavati dal trial ASPECT-NP (8). Il modello assume che tutti i pazienti inizino il trattamento con la ventilazione meccanica in terapia intensiva; successivamente rimangono in terapia intensiva senza ventilazione e infine vengono spostati nel reparto di degenza ordinaria. Relativamente a ciascun setting assistenziale sono state assunte differenti durate di degenza per pazienti "guariti", "non guariti" e "deceduti" (Tab. suppl. G). In assenza di dati alternativi disponibili, per i farmaci impiegati nella seconda linea di trattamento (de-escalation/switch) è stata assunta la stessa durata di degenza associata a meropenem.

Nel setting di trattamento empirico (scenario 1), la durata di degenza è maggiore nel caso di pazienti che ricevono un trattamento di seconda linea o che passano a un altro trattamento a seguito del fallimento della terapia empirica (caso 3, switch). Nella Tabella supplementare H si riporta l'aumento della durata di degenza dovuto a una

TABELLA IV - Incidenza e costo di gestione degli eventi avversi

Evento avverso	Costo			Incidenza (studio clinico ASPECT-NP)			
	Valore (€)	Distribuzione	Fonte	Ceftolozano/ tazobactam	Distribuzione	Meropenem	Distribuzione
Anemia	1.676,00 €	Normal (1.719,4; 171,9)	DRG 395 (22)	8,86%	Beta (0,06; 0,12)	10,58%	Beta (0,08; 0,14)
Diarrea	959,00 €	Normal (983,9; 98,4)	DRG 183 (22)	6,37%	Beta (0,04; 0,09)	6,96%	Beta (0,05; 0,10)
Infezioni del tratto urinario	1.883,00 €	Normal (1.931,8; 193,2)	DRG 321 (22)	6,65%	Beta (0,04; 0,09)	6,96%	Beta (0,05; 0,10)
Aumento dell'alanina aminotransferasi	1.748,00 €	Normal (1.793,3; 179,3)	DRG 464 (22)	5,82%	Beta (0,04; 0,08)	3,90%	Beta (0,02; 0,06)
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	1.748,00 €	Normal (1.793,3; 179,3)	DRG 464 (22)	5,26%	Beta (0,03; 0,08)	3,90%	Beta (0,02; 0,06)
Idrotorace	2.867,00 €	Normal (2.941,3; 294,1)	DRG 086 (22)	4,43%	Beta (0,03; 0,07)	5,57%	Beta (0,03; 0,08)
Ulcera da decubito	457,00 €	Normal (468,8; 46,9)	DRG 470 (22)	6,93%	Beta (0,05; 0,10)	4,74%	Beta (0,03; 0,07)
Ipotensione	2.097,00 €	Normal (2.151,4; 215,1)	DRG 145 (22)	4,16%	Beta (0,02; 0,06)	5,01%	Beta (0,03; 0,07)
Bradycardia	974,00 €	Normal (999,2; 99,9)	DRG 139 (22)	0,28%	Beta (0,00; 0,01)	0,00%	Beta (0,00; 0,00)
Ileo	1.732,00 €	Normal (1.776,9; 177,7)	DRG 181 (22)	0,28%	Beta (0,00; 0,01)	0,00%	Beta (0,00; 0,00)
Epatite colestatica	4.013,00 €	Normal (4.117,0; 411,7)	DRG 202 (22)	0,28%	Beta (0,00; 0,01)	0,28%	Beta (0,00; 0,01)
Colite da clostridium difficile	959,00 €	Normal (983,9; 98,4)	DRG 183 (22)	0,55%	Beta (0,00; 0,02)	0,00%	Beta (0,00; 0,00)
Infezione da clostridium difficile	959,00 €	Normal (983,9; 98,4)	DRG 183 (22)	0,00%	Beta (0,00; 0,00)	0,28%	Beta (0,00; 0,01)
Enteremia batterica	959,00 €	Normal (983,9; 98,4)	DRG 183 (22)	0,28%	Beta (0,00; 0,01)	0,00%	Beta (0,00; 0,00)
Encefalopatia settica	2.549,00 €	Normal (2.615,1; 261,5)	DRG 017 (22)	0,28%	Beta (0,00; 0,01)	0,00%	Beta (0,00; 0,00)
Nefrotossicità	5.493,00 €	Normal (5.493; 549,3)	DRG 576 (22)	0,00%	Beta (0,00; 0,00)	0,00%	Beta (0,00; 0,00)

terapia iniziale inappropriata o a un'aggiuntiva linea di trattamento.

Costi indiretti

Al fine di ottenere risultati nella prospettiva sociale, sono stati inclusi nel modello i costi indiretti. È stato impiegato il Metodo del Capitale Umano (o *Human Capital Approach*): ciò equivale a misurare la mancata produttività, di un paziente o di un caregiver, in termini di deficit di guadagni dovuti alla perdita di produzione causata dalla malattia.

Nella Tabella V sono riportati i parametri impiegati per la stima dei costi indiretti.

Analisi di sensibilità

Per valutare la robustezza dei risultati del caso base, sono state condotte due tipologie di analisi di sensibilità, vale a dire un'analisi di sensibilità deterministica (DSA) e un'analisi di sensibilità probabilistica (PSA). La prima consiste nel far variare un parametro di interesse per volta, in modo da valutare come i singoli parametri di interesse vadano a influenzare i risultati del caso base. In questo caso sono stati fatti variare diversi parametri in base alla variabilità emersa dalla letteratura, laddove disponibile, oppure assumendo una variabilità del 10%. Nell'analisi di sensitività deterministica è stato considerato anche l'orizzonte temporale, assumendo una variabilità di ±10 anni. La seconda analisi consiste nel far variare in modo simultaneo tutti i parametri critici inseriti nel modello secondo una determinata distribuzione di probabilità. La PSA è stata condotta generando 1.000 simulazioni Monte Carlo. Tali simulazioni hanno permesso di generare la curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC) di ceftolozano/tazobactam rispetto a meropenem. La soglia di disponibilità a pagare considerata per la valutazione della costo-efficacia di ceftolozano/tazobactam è risultata compresa in un range tra € 25.000 ed € 40.000 come da Linee Guida AIES (9).

Risultati

Risultati nel setting di trattamento empirico – SCENARIO 1

In questo scenario viene valutato l'uso di ceftolozano/tazobactam su pazienti ad alto rischio prima che sia noto il profilo di suscettibilità dell'agente patogeno. Questa è un'impostazione comune nella pratica *real-life* in cui i medici spesso somministrano il trattamento sulla base di

TABELLA V - Parametri impiegati per la stima dei costi indiretti

Ore di lavoro e salario medio	Stima	Fonte
Tasso di occupazione	59%	ISTAT (24)
Salario medio giornaliero	€ 118,69	€ 30.028 Salario medio annuale nel 2019 in Italia OECD (25) considerando 253 giorni lavorativi
Numero medio di ore lavorative (al giorno)	6,75	37,1 Media delle ore lavorative settimanali nei principali lavori nel 2019 in Italia. OECD (25) Ipotesi: 5,5 giorni di lavoro a settimana
Salario medio per ora	€ 17,60	Elaborazione
Assenteismo del paziente e del caregiver durante il ricovero		
Ore di lavoro perse dal paziente	6,75	Si presume che i pazienti perdano tutte le ore lavorative durante il ricovero
Ore di lavoro perse dall'assistente	6,75	Si presume che gli assistenti perdano tutte le ore lavorative durante il ricovero
% di pazienti con un assistente durante il ricovero	100%	Expert opinion
Assenteismo del paziente e del caregiver per visita ambulatoriale dopo la dimissione		
Ore di lavoro perse dal paziente	3,00	Expert opinion
Ore di lavoro perse dall'assistente	3,00	Expert opinion
% di pazienti con un accompagnatore per visita ambulatoriale dopo la dimissione	50%	Expert opinion

un'ipotesi plausibile" mentre attendono i risultati dei test (durata ipotizzata dall'esecuzione del test pari a 2 giorni). L'analisi condotta nel setting di trattamento empirico mostra come ceftolozano/tazobactam risulti costo-efficace rispetto a meropenem sia nella prospettiva del SSN sia nella prospettiva sociale (Tab. VI). A fronte di un investimento incrementale

TABELLA VI - Risultati dell'analisi di costo-utilità nel setting di trattamento empirico per 1.000 Pazienti trattati

Trattamento	Costi totali	QALYs totali	Costi incrementali	QALYs incrementali	ICER per QALY
Prospettiva SSN					
Meropenem	€ 86.889.748,8	7.862,4			
Ceftolozano/tazobactam	€ 88.356.678,1	8.629,2	€ 1.466.929,3	766,9	€ 1.912,8
Prospettiva sociale					
Meropenem	€ 91.315.456,1	7.862,4			
Ceftolozano/tazobactam	€ 93.004.568,7	8.629,2	€ 1.689.112,6	766,9	€ 2.202,6

Note: ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALYs = Quality-Adjusted Life Years.



rispettivamente pari a circa € 1,5 milioni e pari a circa € 1,7 milioni per 1.000 pazienti trattati, l'utilizzo di ceftolozano/tazobactam comporterebbe un incremento di circa 767 QALYs. Gli ICER per QALY corrispondenti sono risultati pari a € 1.913 e pari a € 2.203 rispettivamente nella prospettiva del SSN e nella prospettiva sociale.

Dall'analisi deterministica è emerso come il parametro che maggiormente è risultato impattare sui risultati sia caratterizzato dalle giornate in cui il paziente è sottoposto alla ventilazione meccanica (Fig. 4, 5).

La PSA ha confermato la robustezza dei risultati. In circa il 49% e il 48% delle simulazioni effettuate, considerando rispettivamente la prospettiva del SSN e la prospettiva sociale, l'opzione di trattamento con ceftolozano/tazobactam è risultata dominante, dunque meno costosa e più efficace rispetto a meropenem (Fig. 6, 7).

Risultati dell'analisi di costo-utility nel setting di trattamento confermato (SCENARIO 2)

In questo secondo scenario, l'analisi ha fatto emergere come ceftolozano/tazobactam nel setting di trattamento confermato possa risultare un'opzione di trattamento costo-efficace rispetto a meropenem sia secondo la prospettiva del SSN sia secondo la prospettiva sociale in quanto genererebbe, a fronte di un investimento incrementale rispettivamente pari a € 4,3 milioni e € 4,6 milioni per 1.000 pazienti trattati, un incremento di circa 693 QALYs. Gli ICER per QALY corrispondenti sono risultati pari a € 6.163 e pari a € 6.597 rispettivamente nella prospettiva del SSN e nella prospettiva sociale (Tab. VII).

L'analisi di sensibilità deterministica ha mostrato come, anche in questo caso, il parametro che maggiormente risulta

Fig. 4 - Grafico a tornado setting di trattamento empirico (prospettiva SSN).

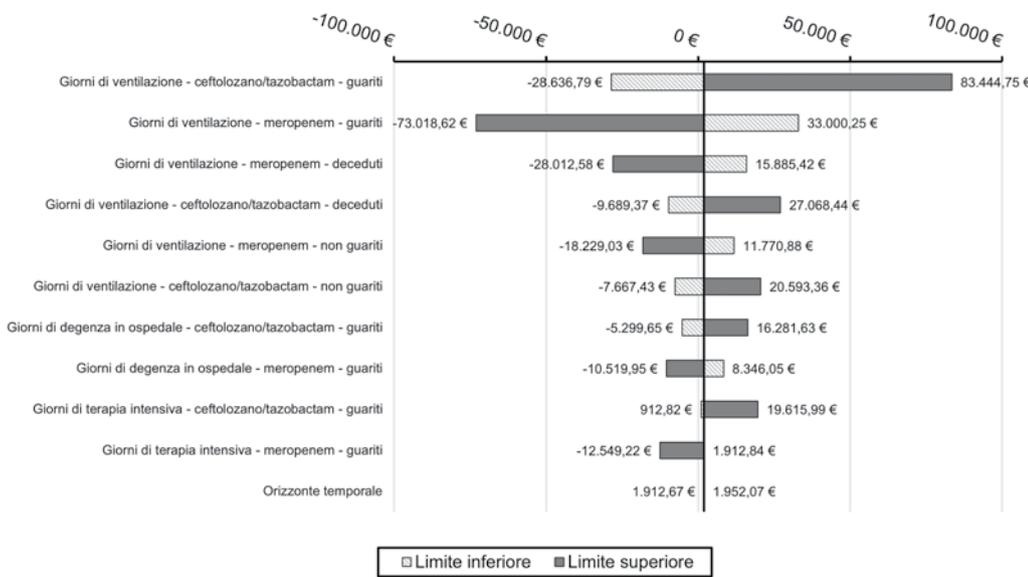
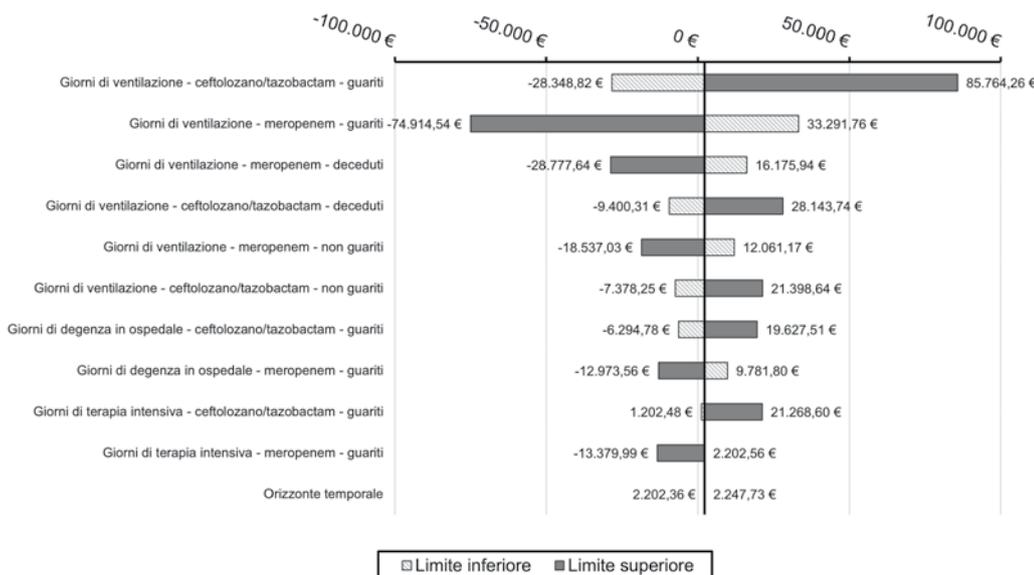


Fig. 5 - Grafico a tornado setting di trattamento empirico (prospettiva sociale).



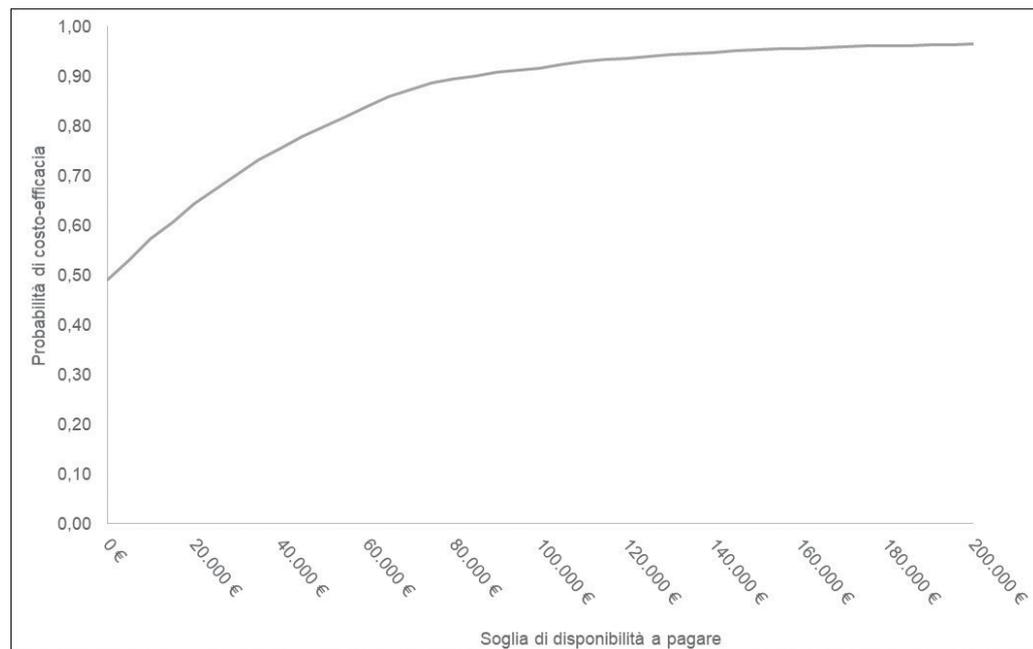


Fig. 6 - CEAC per ceftolozano/tazobactam nel setting di trattamento empirico (prospettiva SSN).

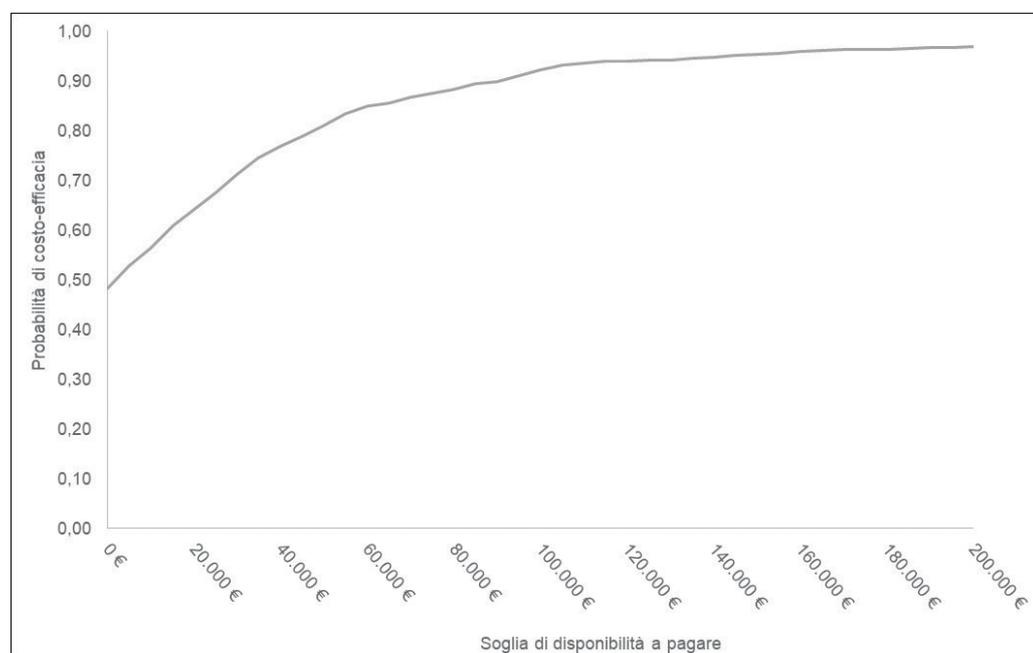


Fig. 7 - CEAC per ceftolozano/tazobactam nel setting di trattamento empirico (prospettiva sociale).

TABELLA VII - Risultati dell'analisi di costo-utilità nel setting di trattamento confermato per 1.000 Pazienti trattati

Trattamento	Costi totali	QALYs totali	Costi incrementali	QALYs incrementali	ICER per QALY
Prospettiva SSN					
Meropenem	€ 75.094.770,1	9.672,7			
Ceftolozano/tazobactam	€ 79.366.569,1	10.365,8	€ 4.271.799,0	693,1	€ 6.163,1
Prospettiva sociale					
Meropenem	€ 79.021.740,9	9.672,7			
Ceftolozano/tazobactam	€ 83.594.436,7	10.365,8	€ 4.572.695,8	693,1	€ 6.597,2

Note: ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALYs = Quality-Adjusted Life Years.



impattare sui risultati sia caratterizzato dalle giornate in cui il paziente è sottoposto alla ventilazione meccanica (Fig. 8, 9).

La PSA ha confermato la robustezza dei risultati del caso base. In circa il 42% e il 46% delle simulazioni effettuate, rispettivamente per la prospettiva del SSN e sociale, il trattamento con ceftolozano/tazobactam è risultato essere dominante rispetto a meropenem, dunque meno costoso e più efficace (Fig. 10, 11).

Conclusioni

Alla luce dei risultati emersi dall’analisi, è possibile notare come l’introduzione di ceftolozano/tazobactam all’interno del contesto sanitario italiano possa rappresentare una

soluzione terapeutica valida sia sotto il profilo economico sia sotto il profilo di efficacia. Infatti, dall’analisi economica è emerso come ceftolozano/tazobactam rispetto a meropenem possa rappresentare un’alternativa costo-efficace sia nel setting di trattamento empirico (ICER: € 1.913/QALY nella prospettiva del SSN ed € 2.203/QALY nella prospettiva sociale) sia nel setting di trattamento confermato (ICER: € 6.163/QALY nella prospettiva del SSN ed € 6.597/QALY nella prospettiva sociale) in entrambe le prospettive di analisi.

In particolare, l’impiego di ceftolozano/tazobactam, nell’ambito della coorte ipotetica di 1.000 pazienti inclusa nell’analisi è risultato costo-efficace nel setting di trattamento empirico in quanto genererebbe, a fronte di un investimento incrementale pari a € 1,5 milioni e a € 1,7 rispettivamente

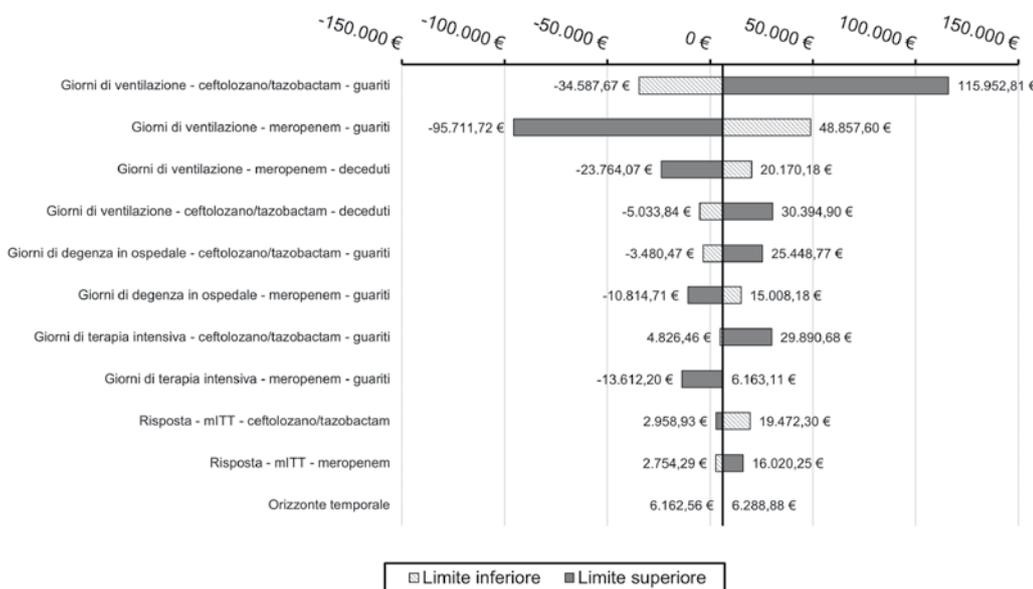


Fig. 8 - Grafico a tornado setting di trattamento confermato (prospettiva SSN).

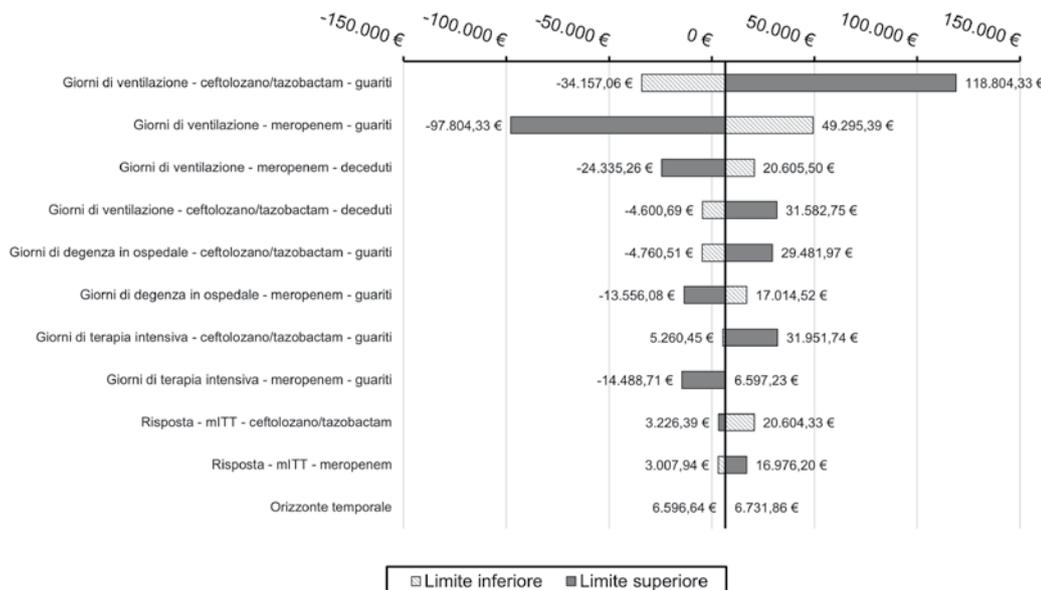


Fig. 9 - Grafico a tornado setting di trattamento confermato (prospettiva sociale).



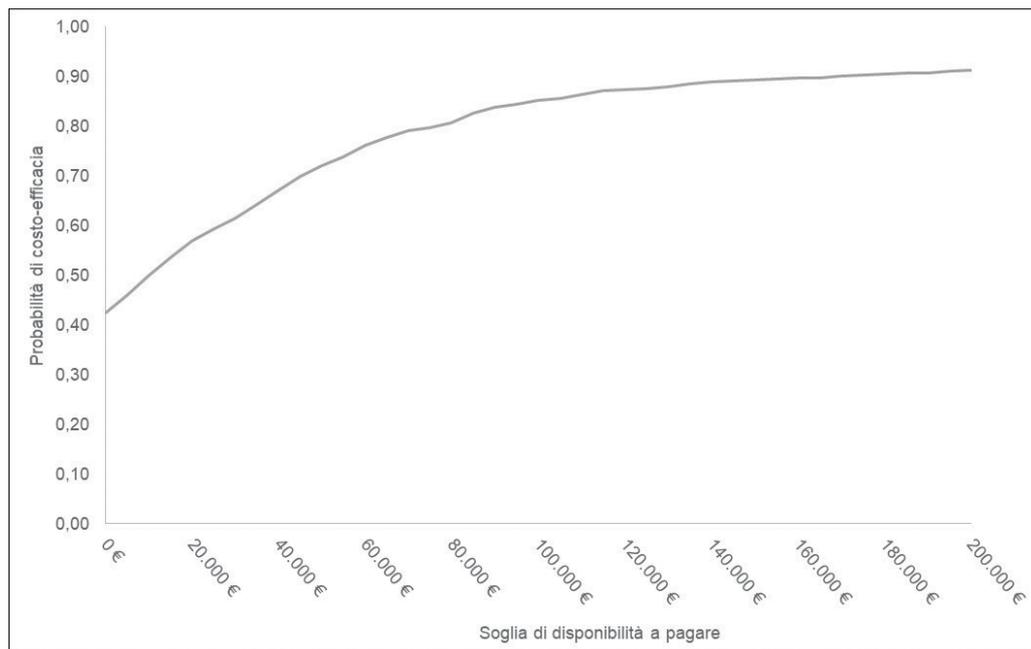


Fig. 10 - CEAC per ceftolozano/tazobactam nel setting di trattamento confermato (prospettiva SSN).

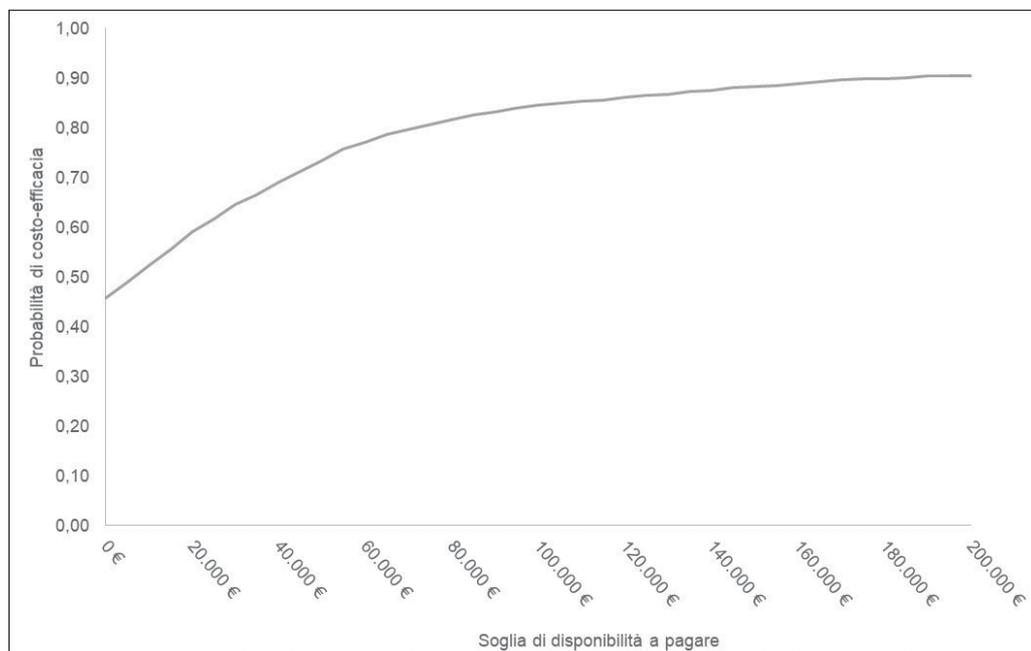


Fig. 11 - CEAC per ceftolozano/tazobactam nel setting di trattamento confermato (prospettiva sociale).

per prospettiva del SSN e prospettiva sociale, un incremento di circa 767 QALYs. Con riferimento al setting di trattamento confermato, su pazienti ad alto rischio, l'opzione di trattamento ceftolozano/tazobactam è risultata essere costo-efficace rispetto a meropenem in quanto potrebbe generare, a fronte di un investimento incrementale pari a € 4,3 milioni e a € 4,6 rispettivamente per la prospettiva del SSN e la prospettiva sociale per 1.000 pazienti trattati, un incremento di circa 693 QALYs.

In entrambi gli scenari e le prospettive di analisi il parametro relativo ai giorni di ventilazione meccanica ha avuto

il maggiore impatto sui risultati. Anche i giorni di terapia intensiva e di degenza in ospedale sono tra i parametri più influenti. L'importanza di questi parametri era prevedibile, poiché il numero di giorni in ospedale incide direttamente sui costi di utilizzo di risorse nel breve termine, vale a dire il periodo in cui viene sostenuta la maggior parte della spesa sanitaria per la cura del paziente. Confrontando i due scenari di analisi riportati sopra, si evince come l'impiego precoce di ceftolozano/tazobactam nei pazienti affetti da HABP/VABP possa generare un valore significativo sia per il SSN sia per la società, dunque un minore impiego di risorse sanitarie e un



maggior numero di vite salvate (-54 decessi per 1.000 pazienti trattati in un anno per lo scenario empirico e -48 decessi per 1.000 pazienti trattati in un anno per lo scenario confermato) e di pazienti in buona salute. Occorre a tal proposito evidenziare come tali aspetti, specialmente in termini di riduzione della mortalità, siano fondamentali nel momento della scelta della terapia antibiotica iniziale più appropriata per questa particolare tipologia di pazienti che, se non trattati tempestivamente con antibiotici appropriati, presentano un elevato rischio di decesso (26).

I risultati di questa analisi sono confrontabili con quanto già presentato in un altro studio condotto secondo la prospettiva del sistema sanitario statunitense (27). Nonostante le differenze nei contesti di trattamento tra gli Stati Uniti e l'Italia, ceftolozano/tazobactam rimane costo-efficace rispetto a meropenem. Nello specifico, in entrambi gli scenari (empirico e confermato), l'ICER era inferiore alla disponibilità a pagare e lo scenario empirico è risultato più vantaggioso rispetto allo scenario confermato.

Come ogni approccio modellistico, questo lavoro presenta delle limitazioni. In primo luogo, le analisi di simulazione dell'efficacia sono basate sui dati provenienti da trial registrativi che hanno l'evidente limite di non rappresentare necessariamente quanto ottenibile nella *real-practice* nazionale. Tuttavia, non esistono ad oggi dati real-world sull'efficacia di ceftolozano/tazobactam né tantomeno dati nazionali sugli aspetti della qualità di vita dei pazienti italiani per la stima dei QALYs. Di conseguenza, l'approccio basato sull'efficacia teorica dei farmaci analizzati sulla storia naturale di malattia rappresenta l'unica alternativa in grado di fornire informazioni ed evidenze adeguate per la valutazione della costo-efficacia dei farmaci considerati rispetto all'attuale *standard of care* italiano.

Un secondo limite riguarda la popolazione considerata nell'analisi di costo-efficacia. Infatti, il trial registrativo ASPECT-NP comprende solo pazienti gravi in ventilazione meccanica. Pertanto, i risultati potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti HABP/VABP in generale, in particolare ai pazienti HABP non ventilati. Per questa analisi si è tentato di tenere in considerazione l'incertezza relativa a questo aspetto attraverso le analisi di sensibilità probabilistica e deterministica. Un ultimo limite riguarda la stima dei costi associati agli stati di malattia e agli eventi avversi. Al fine di effettuare un adattamento al contesto nazionale, sono state utilizzate le tariffe nazionali associate alle giornate di ospedalizzazioni e prestazioni ambulatoriali. Nella realtà, le tariffe considerate rappresentano solo un proxy dei reali costi sostenuti dai sistemi sanitari regionali e sono eterogenee tra le differenti regioni.

Tali risultati vanno letti anche considerando l'allarmante e progressiva crescita del fenomeno delle antibiotico-resistenze che non ha un impatto in termini solo epidemiologici, ma anche sociali ed economici. A tal proposito, per ovviare alla crescita ulteriore di tale fenomeno, è stato messo in luce, a livello globale attraverso la diffusione del Piano d'Azione per la lotta alla resistenza antimicrobica (AMR) dell'OMS e a livello nazionale dal recente Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza 2017-2020 (PiNCAR), come uno dei principali ambiti di intervento sia rappresentato

dalla ricerca di nuove opportunità terapeutiche. Infatti, l'introduzione di nuove terapie antibiotiche rappresenta un valido strumento di sanità pubblica, in un'ottica di "antibiotic stewardship", per la prevenzione dell'aumento dei casi di antibiotico-resistenza e dei decessi correlati che, si stima, tenderanno a crescere in maniera drastica attestandosi intorno a circa 10 milioni di decessi attesi nel 2050 (28).

In quest'ottica, l'introduzione di ceftolozano/tazobactam, per il trattamento delle HABP e delle VABP nell'ambito del panorama sanitario nazionale, appare una soluzione fondamentale per la lotta alle AMR, configurandosi, nel breve periodo, come una terapia costo-efficace e *cost-saving* per il SSN e, nel lungo periodo, come valido alleato per la prevenzione e il controllo delle AMR secondo l'approccio *One Health* promosso dall'OMS in un'ottica di sanità pubblica, in quanto consentirebbe potenzialmente di ridurre il fenomeno dell'AMR nel lungo periodo secondo una strategia *carbapenem-sparing*.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research was performed with the unconditional financial support from MSD Italia S.r.l.
Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Regione autonoma Friuli Venezia Giulia. *Linee Guida Regionali per la Gestione delle Polmoniti Batteriche*. [Online](#) (Accessed June 2021)
2. Ten threats to global health in 2019. [Online](#)
3. Talbot GH, Das A, Cush S, et al; Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium HABP/VABP Project Team. Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *J Infect Dis*. 2019;219(10):1536-1544. [CrossRef PubMed](#)
4. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(3):181-186. [CrossRef PubMed](#)
5. Davis J, Finley E. The breadth of Hospital-Acquired Pneumonia: Nonventilated versus Ventilated Patients in Pennsylvania. *Pa Patient Saf Advis*. 2012;9(3):99-105.
6. Sun D, Moorthy V, Chang S-C, et al. Economic Burden of Ventilator-Associated, Hospital-Acquired, Healthcare-Associated and Community-Acquired Pneumonia in the Hospital Setting. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(suppl 1):1494. Accessed June, 2021. [CrossRef](#)
7. De Angelis G, et al. Burden of Antibiotic Resistant Gram Negative Bacterial Infections: evidence and Limits. *J Med Microbiol Diagn*. 2014;3:1-6.
8. Cubist Pharmaceuticals LLC. A prospective, randomized, double-blind, multicenter, Phase 3 study to assess the safety and efficacy of intravenous ceftolozano/tazobactam compared with meropenem in adult patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia. (Clinical Study Report: P008MK7625A) 17 October 2018.
9. Fattore G. Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)



10. Merck & Co. Inc. Program to Assess Ceftolozano/Tazobactam Susceptibility (PACTS) database. 2019.
11. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):395. [CrossRef PubMed](#)
12. Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock*. 2010;33(6):590-601. [CrossRef PubMed](#)
13. ISTAT. 2017; [Online](#) (Accessed June 2021)
14. Merck & Co. Inc. IMI/REL model specification validation interviews. June–October 2017.
15. Whittington MD, Atherly AJ, Curtis DJ, Lindrooth RC, Bradley CJ, Campbell JD. Recommendations for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Prevention in Adult ICUs: A Cost-Effectiveness Analysis. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1304-1310. [CrossRef PubMed](#)
16. Lee BY, Wiringa AE, Bailey RR, et al. The economic effect of screening orthopedic surgery patients preoperatively for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(11):1130-1138. [CrossRef PubMed](#)
17. Scalone L, Cortesi P, Ciampichini R et al. Health related quality of life norm data of the general population in Italy: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiol Biostat Public Health*. 2015; 12(3): e11457. [CrossRef](#)
18. ISTAT. *Indice dei prezzi al consumo per famiglie, operai ed impiegati*. [Online](#) (Accessed June 2021)
19. Joshi M, Metzler M, McCarthy M, Olvey S, Kassira W, Cooper A. Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. *Respir Med*. 2006;100(9):1554-1565. [CrossRef PubMed](#)
20. Lucioni et al., *Farmeconomia e percorsi terapeutici*. 2001. 2(3).
21. Ministero dell'Economia e delle Finanze. *Libro verde sulla spesa pubblica*. [Online](#) (Accessed June 2021)
22. Tariffario nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. 2013 [Online](#) (Accessed June 2021)
23. *Tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ed ambulatoriale*. [Online](#) (Accessed June 2021)
24. ISTAT. *Tasso di occupazione 2019*. [Online](#) (Accessed June 2021)
25. OECD. *Average annual wages*. [Online](#) (Accessed June 2021)
26. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111. [CrossRef PubMed](#)
27. Naik J, Puzniak L, Critchlow S, Elsea D, Dillon RJ, Yang J. Cost Effectiveness of Ceftolozane/Tazobactam Compared with Meropenem for the Treatment of Patients with Ventilated Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Ther*. 2021;10(2):939-954. [CrossRef PubMed](#)
28. O'Neill J. *Wellcome Trust and UK Government. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations*. Maggio; 2016.

Budget impact analysis sull'introduzione del dispositivo di telemonitoraggio Turbo+ nella gestione dei pazienti asmatici in Italia

Filippo Rumi¹, Michele Basile¹, Americo Cicchetti¹, Rosario Contiguglia², Antonella Pentassuglia³, Alessandro Oliva⁴, Gianenrico Senna⁵, Marco Bonavia⁶, Francesco Scarpelli⁷, Marco Benvenuto⁸

¹Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

²Dirigente Medico Specialista in Pneumologia Responsabile Home Care Respiratoria presso Asp Messina - Italy

³Dirigente Medico Specialista presso il Servizio di Broncopneumologia, Ospedale San Giovanni Battista – Cavalieri di Malta, Roma - Italy

⁴Dirigente Medico presso Pneumologia ASO Mauriziano di Torino - Italy

⁵Primario presso il reparto di Allergologia Ospedale Policlinico G.B. Rossi di Borgo Roma, Verona - Italy

⁶Responsabile Struttura Semplice Pneumologia Riabilitativa Asl3 Genovese Ospedale La Colletta, Arenzano (GE) - Italy

⁷Medico presso UO Riabilitazione Area Ospedaliera Don Uva, Bisceglie (BT) - Italy

⁸Ricercatore Universitario, Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze dell'Economia, Università del Salento, Lecce - Italy

Introduction of the telemonitoring device Turbo+ in the management of patients suffering from asthma in Italy: a budget impact analysis

Introduction: Adherence to long-term asthma control drugs is one of the key factors in improving disease management among patients with asthma. Poor adherence to long-term therapies significantly compromises the effectiveness of treatment and represents a problem in controlling the disease in terms of quality of life and economic impact. A budget impact analysis has been developed taking into account that Turbo+ technology (electronic monitoring device) can increase adherence to therapy in patients suffering from asthma.

Methods: Coherently with the budget impact model methodology, we developed two different scenarios. One represents the clinical practice assuming a constant market share of 0,99% for Turbo+ and the other one assumes an incremental market share of Turbo+ over the time horizon considered. An increase in adherence to therapy will likely correspond to a reduction of exacerbations and a lower rate of hospitalizations, thus generating savings in terms of use of health resources.

Results: The differential analysis shows an incremental saving in terms of resources absorbed by the National Health Service (NHS) over the time horizon considered. In the first year the savings are equal to € 795,658.64 and in the fifth year they are equal to € 3,520,636.34 for a total of resources saved in 5 years of € 10,882,028.50.

Conclusions: The model shows how the diffusion of the Turbo+ programme can lead to savings in terms of health resources consumed by the NHS. Further analyses with new real-world data on adherence in asthmatic patients could be useful in confirming the results of the present analysis.

Keywords: Adherence, Asthma, Budget impact analysis, Economic evaluation, Telemedicine

Introduzione

L'asma rappresenta una tra le principali cause di morbidità, mortalità e onere economico a livello mondiale. Si

stima che siano circa 339 milioni le persone affette da asma a livello globale, e circa 3 milioni in Italia, di cui 300.000 con asma grave. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che le malattie respiratorie croniche rappresentino l'8,3% del carico di malattie croniche in tutto il mondo e che siano responsabili di più di 4 milioni di morti ogni anno (1). Le malattie respiratorie croniche, dunque, non solo hanno un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti ma costituiscono anche un consistente onere sociale ed economico per i sistemi sanitari. Nel caso specifico dell'asma, in termini economici, questa incide da sola in misura maggiore rispetto a patologie gravi come tubercolosi e HIV in combinazione (2). L'asma è una malattia cronica, per la quale non esiste oggi alcun trattamento risolutivo. È possibile, però, controllarne il decorso, riducendo il numero e la gravità degli attacchi d'asma e migliorando la gestione dei sintomi. Al fine di mettere

Received: July 5, 2021

Accepted: March 14, 2022

Published online: April 19, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

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



in atto un piano di controllo adeguato è importante che la malattia sia diagnosticata precocemente, con lo scopo di evitare gli effetti dannosi e le conseguenze a lungo termine dell'infiammazione cronica. La diagnosi di asma non è semplice, soprattutto nei primi anni di vita, e si basa essenzialmente sull'identificazione clinica dei sintomi respiratori tipici (tosse, mancanza di fiato, sibili respiratori, senso di oppressione toracica) suffragata dalla conferma funzionale tramite spirometria. In termini fisiopatologici, il processo infiammatorio bronchiale condiziona il livello di gravità dell'asma e costituisce il fattore che meglio risponde alla terapia con farmaci antinfiammatori somministrati per via inalatoria, anche in assenza di sintomi respiratori conclamati. Non esistono cure capaci di guarire definitivamente l'asma, ma è possibile gestire i sintomi garantendo a chi ne soffre una vita del tutto normale (3). Per ottenere ciò è necessario studiare delle soluzioni personalizzate per monitorare e trattare la condizione, come ridurre l'esposizione agli allergeni, eseguire test per valutare la gravità dei sintomi e ricorrere all'uso di farmaci. Il piano di trattamento deve essere elaborato e rivisto in base ai cambiamenti nei sintomi. Attualmente si ottengono ottimi risultati facendo assumere al paziente con regolarità dei farmaci in via aerosolica spray o in forma di polvere inalatoria in modo da arginare l'infiammazione cronica per evitare che degeneri e da arginare il broncospasmo, "allargando" i bronchi quando questi tenderebbero a restringersi. In ogni caso è lo specialista a decidere caso per caso quali farmaci prediligere, mentre l'asmatico deve essere sempre cosciente dei farmaci che assume e, secondo le indicazioni del medico, sapere come e quando variane il dosaggio. In particolare, nella letteratura disponibile, la combinazione budesonide/formoterolo, tra le terapie a base di corticosteroidi inalatori raccomandati (ICS) dalle Linee Guida GINA (4), risulta possedere un profilo di costo efficacia dominante considerando la prospettiva sociale (costi diretti e indiretti) rispetto ad altre combinazioni di farmaci appartenenti alla stessa categoria. Per esempio, nel lavoro di Johansson et al. (5), partendo da dati del trial COSMOS (6), è stata valutata la costo-efficacia (CEA, Cost-Effectiveness Analysis) di budesonide-formoterolo in mantenimento e al bisogno rispetto a salmeterolo-fluticasone in mantenimento + salbutamolo al bisogno. L'analisi economica è stata condotta sulla base di dati raccolti in 246 centri in 16 paesi (Italia compresa). Come misura di efficacia è stato considerato il numero di esacerbazioni severe per paziente per anno, mentre per l'analisi dei costi sono stati considerati sia il consumo diretto di risorse che quello indiretto, rilevati nel trial.

I risultati in termini di efficacia raggiunti nei trial clinici dalle strategie farmacologiche disponibili si discostano dalla risposta dei pazienti con asma riscontrabile nella real-practice. Tale aspetto è spesso correlato a un'aderenza non ottimale alle terapie prescritte: l'incremento dell'aderenza alle terapie nell'ambito dell'asma rappresenta uno dei fattori chiave per migliorarne la gestione, in particolare tra i pazienti con malattia persistente (7). La scarsa aderenza alle terapie compromette in modo significativo l'efficacia del trattamento e rappresenta un problema importante per il raggiungimento del controllo di malattia, con un impatto sulla qualità di vita e in termini economici. L'uso regolare di corticosteroidi inalatori

è associato a un minor rischio di morte per asma, mentre la non aderenza al regime terapeutico può comportare un controllo subottimale della patologia e un numero di ospedalizzazioni più elevato. A tal proposito, Williams et al. (8) hanno dimostrato come per ogni aumento del 25% dell'intervallo di tempo senza corticosteroide inalatorio, il tasso di ospedalizzazione correlato all'asma possa raddoppiare (tasso relativo 2.01; IC 95% 1,06 ± 3,79). L'aderenza subottimale ai trattamenti cronici rappresenta una problematica comune nell'asma, in pazienti sia adulti che in età pediatrica, e può arrivare fino al 50%. L'aderenza terapeutica subottimale determina uno scarso controllo della malattia, a cui consegue un più elevato rischio di esacerbazioni e, contestualmente, una maggiore spesa di gestione dei pazienti (9). Porta inoltre il paziente ad affrontare spesso un'escalation non necessaria di trattamenti, che possono essere sia dannosi per la salute che costosi (10). Dal 2017 è stato reso disponibile in Italia, dopo aver ottenuto la marcatura CE come dispositivo di Classe I, il primo e finora unico dispositivo elettronico in ambito respiratorio (Turbo+), che, grazie alla combinazione con una app per smartphone, permette il monitoraggio della terapia inalatoria nei pazienti con asma. Tramite software, infatti, è in grado di monitorare e registrare tutte le inalazioni attraverso l'app, mediante collegamento bluetooth con il dispositivo, così da offrire l'opportunità sia al paziente sia al medico curante di verificare la continuità terapeutica. Inoltre, l'app consente al paziente di impostare degli "alert" come promemoria per l'inalazione e di ricevere messaggi motivanti, supportandolo quindi nella regolarità di assunzione della terapia prescritta. Il device Turbo+ deve essere necessariamente assemblato al Turbohaler, inalatore multidose di polvere secca che contiene la combinazione fissa budesonide/formoterolo impiegata per il trattamento dell'asma sia in mantenimento che al bisogno. Tale dispositivo elettronico, attualmente disponibile per l'utilizzo esteso nella pratica clinica, è stato inizialmente testato presso centri specializzati nel trattamento delle patologie respiratorie croniche, che sono stati i primi a fare esperienza di questa innovativa tecnologia. Da un punto di vista gestionale, il medico provvede alla registrazione dei dati del paziente tramite un indirizzo mail associato con lo smartphone nel momento stesso in cui consegna l'inalatore, così da garantire una corrispondenza univoca tra device e paziente. Una volta collegato attraverso l'app, scaricabile dal paziente sul proprio smartphone, Turbo+ invia informazioni dettagliate sulla frequenza e sugli orari delle inalazioni, permettendo così al paziente un costante controllo della propria terapia. Il medico a sua volta avrà un accesso riservato attraverso un portale dedicato, in modo tale da poter verificare durante la visita di controllo se il paziente sia aderente o meno alla terapia. L'obiettivo di questo studio è stato quello di sviluppare un'analisi di budget impact, partendo dall'assunto base che la tecnologia Turbo+, grazie al monitoraggio puntuale che è in grado di fornire, sia potenzialmente in grado di implementare l'aderenza alla terapia in pazienti affetti da asma. L'ipotesi finale è che da un aumento dell'aderenza alla terapia possano verosimilmente avere origine una riduzione degli episodi di riacutizzazione e un minor tasso di ospedalizzazioni nei pazienti affetti da asma, generando così risparmi in termini di risorse sanitarie utilizzate.

Metodi

Descrizione del modello

Coerentemente con la metodologia del modello di “budget impact” sono stati sviluppati due diversi scenari: il primo dove si assume una quota costante di utilizzo del Turbo+ e un secondo dove viene assunta una quota di mercato incrementale in un orizzonte temporale di 5 anni. La prospettiva dello studio è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Per la costruzione del modello, si è proceduto dapprima all’individuazione dei principali comparatori dell’intervento oggetto dell’analisi (ICS-LABA). In particolare, tali alternative consistono nelle combinazioni di budesonide/formoterolo, beclometasone/formoterolo, fluticasone/vilanterolo, fluticasone/salmeterolo e fluticasone/formoterolo somministrate senza l’ausilio di un dispositivo di monitoraggio dell’aderenza. In un secondo momento è stata identificata la popolazione oggetto dell’analisi. Infine, tramite una revisione della letteratura, sono state reperite evidenze al fine di popolare il modello con gli input clinici e i dati di costo. L’intervento dello studio è rappresentato dall’alternativa farmacologica *budesonide/formoterolo* e *Turbohaler®* associata all’utilizzo del dispositivo di monitoraggio Turbo+. Il comparatore dell’analisi è rappresentato dall’insieme dei farmaci corticosteroidi inalatori beta-agonisti a lunga durata d’azione (*inhaled corticosteroids and long-acting β-agonists* - ICS-LABA), terapia farmacologica di riferimento per la gestione dell’asma indicata dalle Linee Guida *Global Initiative for Asthma* (GINA) (4). Il costo medio annuale associato al ricorso a tali farmaci è stato stimato facendo riferimento al prezzo di acquisizione di ciascuna molecola così come riportato nelle Liste di Trasparenza dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Classe A (11), pesato per la posologia media/die indicata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun farmaco. In particolare, si è proceduto a calcolare la media semplice delle posologie minima e massima per ciascuna alternativa della classe ICS-LABA. I costi annuali associati alla posologia minima e massima delle terapie ICS-LABA così stimati sono stati associati ai pazienti affetti da asma intermittente o lieve e da asma moderata o severa rispettivamente. Per quanto concerne la popolazione, nella Tabella I sono mostrati i dati epidemiologici relativi alla popolazione target. In particolare, riferimento è stato fatto ai dati Istituto Italiano di Statistica (ISTAT) relativi all’anno 2021 (12). Per la stima della popolazione eleggibile negli anni successivi al primo, si tiene conto del dato di incidenza (nuovi casi per anno) aggiustato per il tasso di mortalità annuale (2020), come indicato nella seguente formula:

$$\text{Pazienti eleggibili} = (\text{Pazienti asmatici in Italia} + \text{incidenza annuale asma}_y) - (\text{Pazienti asmatici in Italia}_{y-1} * \text{tasso di mortalità popolazione generale})$$

Y = anno dell’analisi. Nel modello può assumere valori pari a 1,2 e 3.

Nell’analisi non vengono considerati i neonati e i bambini fino ai 6 anni, poiché, in questo sottogruppo, non c’è indicazione terapeutica all’uso di ICS-LABA. Successivamente la popolazione viene stratificata per età, sottogruppo pediatrico (6-18 anni)

e sottogruppo degli adulti (>18 anni), oltre che per severità della condizione asmatica (intermittente, lieve, moderata e severa). Al fine della definizione della popolazione eleggibile, è stata considerata una percentuale di pazienti in trattamento con ICS-LABA nell’orizzonte temporale considerato pari all’85% e assumendo una graduale decrescita dell’1% annuo. Il razionale di tale assunzione deriva dall’autorizzazione all’immissione in commercio della tripla terapia in combinazione fissa per il trattamento dell’asma con ICS-LABA-LAMA (*inhaled corticosteroids and long-acting β-agonists – long acting muscarinic agonists*). I LAMA sono farmaci broncodilatatori a lunga durata d’azione, che agiscono su recettori diversi da quelli β2 sui quali agiscono i LABA. Inoltre, è stato assunto che non vi siano elementi differenziali relativamente ai test di laboratorio, in quanto non sono state reperite evidenze di letteratura che giustificassero una variazione in tali driver associata alla maggiore aderenza. Nella Tabella I vengono, altresì, riportati le percentuali di consumo ICS-LABA utilizzate nel gruppo aderenti e non aderenti, il tasso per identificare l’aderenza media italiana (rapporto OSMED) e l’aderenza nel gruppo Turbo+ e, infine, le Market Share assunte per i due scenari. Per quanto concerne le assunzioni relative alla percentuale di consumo di ICS-LABA tra i gruppi “aderenti” (il valore soglia minimo di “medication possession ratio” con cui solitamente viene individuata l’aderenza terapeutica, 80%) e “non aderenti” (50%), le stesse sembrano essere coerenti con quanto riportato in letteratura nello studio di Jensen et al. (13). Il 50% è un’assunzione che gli Autori hanno ritenuto ragionevole per la valorizzazione del costo medio annuale associabile ai pazienti “non aderenti”, considerando un range di variazione del consumo effettivo che potrebbe variare dallo 0% al 79%.

Dapprima viene suddivisa la popolazione in adulta e pediatrica. In seguito viene calcolata la popolazione pesata con le Market Share (classe ICS-LABA e budesonide/formoterolo in combinazione con Turbo+). Successivamente viene fatta un’ulteriore suddivisione nella popolazione target andando a considerare i pazienti aderenti e non aderenti. Vengono poi associati i costi ai vari sottogruppi, assumendo che la popolazione aderente faccia in media una visita in meno durante l’anno con il medico di base o il medico specialista e facendo pesare i tassi di riduzione del rischio sulle riacutizzazioni (PS) e sulle ospedalizzazioni basati sugli *odds ratio* derivanti dalla metanalisi di Engelkes (9). I risultati vengono presentati sotto forma di differenziale tra gli scenari (Tab. II e di impatto sul singolo paziente stratificato per severità della condizione asmatica.

Nella Tabella III vengono riportati i driver di costo e le relative frequenze stratificate per severità della condizione utilizzate per lo sviluppo dei due scenari previsti nel modello. Gli altri elementi considerati sono:

- prezzo ICS-LABA: prezzo al netto degli sconti di legge con indicazione della posologia minima (somministrata alla popolazione con severità intermittente e lieve) e della posologia massima (somministrata alla popolazione con severità moderata e severa) (8);
- % di consumo ICS-LABA aderenti e non aderenti (assunzione): vengono assunti un consumo del farmaco pari all’80% per la popolazione aderente e un consumo pari al 50% per la popolazione non aderente;

TABELLA I - Input considerati nel modello

Popolazione					
Input	Valore				Fonte
Popolazione Italiana (età maggiore di 6 anni)	56.932.625				(12)
Prevalenza Asma Italia	4,50%				(4)
Incidenza della condizione asmatica	0,26%				(14)
Pazienti asmatici in Italia	2.561.968				Calcolato
Nuovi casi per anno	145.748				Calcolato
Tasso di mortalità	1,050%				(12)
% asma intermittente	34,80%				(15)
% asma lieve	26,80%				(15)
% asma moderata	30,60%				(15)
% asma severa	7,80%				(15)
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Pazienti eleggibili/anno (popolazione asmatica)	2.680.815	2.825.315	2.969.545	3.113.778	3.258.011
Input di aderenza e Market Share					
% consumo di ICS-LABA aderenti	80%				Assunzione
% di consumo ICS-LABA non aderenti	50%				Assunzione
Tasso di aderenza (Standard of Care)	12,6%				(10)
Tasso di aderenza (Turbo+)	63%-54%*				Real-life
Market Share Scenario ICS-LABA (quota costante di Turbo+: 0,09%)	0,09%-99,01%				Assunzione
Market Share/anno					
SCENARIO AS IS					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Turbo+	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%
ICS-LABA	99,01%	99,01%	99,01%	99,01%	99,01%
SCENARIO AS IS					
Turbo+	4,00%	8,00%	10,00%	13,00%	16,00%
ICS-LABA	96,00%	92,00%	90,00%	87,00%	84,00%
Pazienti	2.680.815	2.825.315	2.969.545	3.113.778	3.258.011

(*) Al fine di stimare l'aderenza nel gruppo Turbo+ è stata analizzata una serie di esperienze in real-life in diversi contesti regionali italiani. In particolare, sono stati identificati dei gruppi di lavoro regionali composti da clinici di comprovata esperienza nella gestione di pazienti affetti da asma nel setting italiano. Tali gruppi hanno seguito un pool di pazienti asmatici per un periodo compreso tra 90 giorni e 180 giorni.

- % di pazienti con asma intermittente, lieve, moderata e severa;
- visite dal medico di base pesate per la severità;
- visite dal medico specialista pesate per la severità;
- test di laboratorio annuali;
- % di pazienti con riacutizzazione che porta il paziente a eseguire un accesso in Pronto Soccorso (PS) o % di pazienti che eseguono un ricovero pesate per la severità dell'asma;
- costi di visite, test di laboratorio, Pronto Soccorso e ricoveri (questi ultimi pesati per i DRG di pazienti con e senza comorbidità (CC)). Nello specifico, come

- riportato nella Tabella III, viene assunta una quota di pazienti con comorbidità pari al 30% e senza comorbidità pari al 70%. Pertanto, le tariffe associate ai due DRG presi in considerazione vengono pesate per l'incidenza delle comorbidità (DRG 96: Bronchite e asma, età > 17 anni con CC; DRG 97: Bronchite e asma, età > 17 anni senza CC);
- riduzione percentuale del rischio nei pazienti aderenti che influiscono sui tassi di ospedalizzazione e riacutizzazione nella popolazione aderente;
- tassi di aderenza medi italiani (Rapporto OSMED) e tassi di aderenza stimati del "gruppo Turbo+".

TABELLA II - Assorbimento di risorse degli scenari "senza turbo+" e "con turbo+"

SCENARIO AS IS						
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	TOTALE
Popolazione asmatica (adulti)	1.985.525	2.067.929	2.147.621	2.224.801	2.299.467	10.725.343
Popolazione asmatica (pediatrica)	293.168	305.335	317.101	328.497	339.522	1.583.623
Voci di costo (adulti)						
Costo ICS-LABA	€ 528.069.014,28	€ 549.984.085,74	€ 571.169.311,32	€ 591.678.319,58	€ 611.535.583,86	€ 2.852.436.314,80
Visite	€ 309.179.756,83	€ 322.011.615,18	€ 334.421.843,78	€ 346.441.818,69	€ 358.068.722,23	€ 1.670.123.756,70
Test di laboratorio	€ 157.015.325,90	€ 163.531.860,84	€ 169.833.853,44	€ 175.937.239,56	€ 181.841.853,86	€ 848.160.133,60
Pronto Soccorso	€ 208.900.119,93	€ 217.570.290,81	€ 225.957.112,73	€ 234.081.779,04	€ 241.937.777,13	€ 1.128.447.079,66
Ricovero	€ 558.935.961,41	€ 582.133.986,86	€ 604.573.880,01	€ 626.312.346,11	€ 647.331.959,92	€ 3.019.288.134,32
Voci di costo (pazienti pediatrici)						
Costo ICS-LABA	€ 77.970.676,50	€ 81.206.490,19	€ 84.334.540,36	€ 87.362.745,40	€ 90.294.718,85	€ 421.169.171,30
Visite	€ 45.651.144,35	€ 47.545.799,50	€ 49.378.199,99	€ 51.152.978,57	€ 52.869.719,20	€ 246.597.841,62
Test di laboratorio	€ 23.183.695,41	€ 24.145.877,67	€ 25.076.382,23	€ 25.977.562,06	€ 26.849.392,75	€ 125.232.910,11
Pronto Soccorso	€ 30.688.661,76	€ 31.962.366,59	€ 33.194.486,09	€ 34.388.133,54	€ 35.542.230,68	€ 165.775.878,66
Ricovero	€ 82.110.994,82	€ 85.518.936,54	€ 88.815.612,00	€ 92.009.351,10	€ 95.097.268,87	€ 443.552.163,33
TOTALE	€ 2.021.705.351,20	€ 2.105.611.309,93	€ 2.186.755.221,96	€ 2.265.342.273,66	€ 2.341.369.227,36	€ 10.920.783.384,11
SCENARIO TO BE						
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	TOTALE
Popolazione asmatica (adulti)	1.985.525	2.067.929	2.147.621	2.224.801	2.299.467	10.725.343
Popolazione asmatica (pediatrica)	293.168	305.335	317.101	328.497	339.522	1.583.623
Voci di costo (adulti)						
Costo ICS-LABA	€ 534.567.372,04	€ 563.576.295,20	€ 587.820.053,62	€ 611.663.519,52	€ 636.991.487,09	€ 2.934.618.727,47
Visite	€ 307.739.430,18	€ 318.986.803,83	€ 330.589.178,75	€ 341.516.966,29	€ 351.795.751,91	€ 1.650.628.130,96
Test di laboratorio	€ 157.015.325,90	€ 163.531.860,84	€ 169.833.853,44	€ 175.937.239,56	€ 181.841.853,86	€ 848.160.133,60
Pronto Soccorso	€ 207.360.300,03	€ 214.350.986,43	€ 222.028.457,45	€ 229.404.813,18	€ 235.980.549,24	€ 1.109.125.106,33
Ricovero	€ 554.815.998,65	€ 573.520.372,88	€ 594.062.317,27	€ 613.798.593,55	€ 631.392.721,11	€ 2.967.590.003,46
Voci di costo (pediatrici)						
Costo ICS-LABA	€ 78.930.174,85	€ 83.213.413,03	€ 86.793.063,03	€ 90.313.608,86	€ 94.053.344,98	€ 433.303.604,76
Visite	€ 45.438.476,61	€ 47.099.178,74	€ 48.812.297,66	€ 50.425.812,11	€ 51.943.499,85	€ 243.719.264,98
Test di laboratorio	€ 23.183.695,41	€ 24.145.877,67	€ 25.076.382,23	€ 25.977.562,06	€ 26.849.392,75	€ 125.232.910,11
Pronto Soccorso	€ 30.432.721,43	€ 31.427.271,66	€ 32.541.486,79	€ 33.610.754,20	€ 34.552.053,28	€ 162.564.287,36
Ricovero	€ 81.426.197,45	€ 84.087.229,37	€ 87.068.438,31	€ 89.929.384,51	€ 92.447.936,95	€ 434.959.186,59
TOTALE	€ 2.020.909.692,56	€ 2.103.939.289,65	€ 2.184.625.528,55	€ 2.262.578.253,84	€ 2.337.848.591,02	€ 10.909.901.355,61
Budget Impact	-€ 795.658,64	-€ 1.672.020,28	-€ 2.129.693,42	-€ 2.764.019,82	-€ 3.520.636,34	-€ 10.882.028,50

TABELLA III - Driver stratificati per severità

DRIVER	INTERMITTENTE	LIEVE	MODERATA	SEVERA	COSTO	FONTE	
Visite							
Medico di base	3,1	4,8	6,2	8,6	15,17 €	(15)	
Specialista	3,5	4,5	4,3	4,7	20,66 €	(15)	
Test di laboratorio							
Spirometria					37,18 €		
Test per allergia	Assunti uguali per tutte le severità				23,24 €		
Emocromo					3,17 €		
Raggi X					15,49 €		
Pronto Soccorso	0,1	0,4	0,5	1,4	261,35 €		
Ricovero	Con comorbidità (30%)	0,03	0,16	0,12	0,46	1.832,00 €	DRG 96
	Senza comorbidità (70%)	0,03	0,16	0,12	0,46	2.537,00 €	DRG 97
	100%	2.325,50 €	2.325,50 €	2.325,50 €	2.325,50 €		
Con comorbidità 30%; senza comorbidità (70%); assunzione – DRG 96; DRG 97					30% (2.537 €)	70% (1.832 €)	

Il modello assume dunque che nel gruppo che non utilizza il dispositivo Turbo+ il tasso di aderenza medio sia pari all'11%. Ciò vuol dire che l'11% della popolazione eleggibile assume in media l'80% della dose prescritta di ICS-LABA. Al contrario l'89% (il gruppo dei non aderenti) assume in media il 50% della dose prescritta di ICS-LABA (assunzione). Al fine di stimare l'aderenza nel gruppo Turbo+ è stata analizzata una serie di esperienze in real-life in diversi contesti regionali italiani. In particolare, sono stati identificati dei gruppi di lavoro regionali composti da clinici di comprovata esperienza nella gestione di pazienti affetti da asma nel setting italiano. Tali gruppi hanno seguito un pool di pazienti asmatici per un periodo compreso tra 90 giorni e 180 giorni. Per ciascuna regione, al termine del periodo di follow-up, è stata organizzata una sessione di presentazione dei risultati emersi durante la gestione dei pazienti mediante il dispositivo di monitoraggio. Le regioni partecipanti all'analisi sono: Lazio, Calabria, Campania, Liguria, Veneto, Sicilia, Puglia, Marche, Piemonte, Lombardia e Toscana e sono stati complessivamente arruolati circa 1.500 pazienti. Il tasso di aderenza è stato monitorato per un orizzonte temporale di breve periodo (3-6 mesi) e poi esteso a 12 mesi per imputarlo nel modello. È stato poi assunto un tasso di persistenza decrescente nei 5 anni in modo tale da essere conservativi rispetto al tasso di aderenza associato al dispositivo oggetto di questa analisi. Nel caso base il modello considera un tasso di aderenza al primo anno nel gruppo Turbo+ pari al 63%, fino ad arrivare al 54% dopo 4 anni. Il modello dunque assume che, nell'orizzonte temporale considerato, circa 6 pazienti su 10 nel gruppo Turbo+ consumino almeno l'80% della terapia prescritta e vengono considerati "aderenti". Di seguito vengono riportate le altre assunzioni del modello supportate da evidenze di letteratura disponibili o in assenza di riferimento bibliografico concordate con il gruppo di clinici coinvolto nell'analisi:

- nel modello viene assunto che i pazienti aderenti almeno all'80% alle terapie con ICS-LABA **effettuino in media una visita dal medico di base o dallo specialista in meno rispetto ai pazienti meno aderenti**;
- il modello prevede che i pazienti aderenti almeno all'80% alle terapie con ICS-LABA abbiano una **riduzione del rischio di riacutizzazioni e ospedalizzazioni** stimato con una media semplice degli *odds ratio in gruppi di pazienti aderenti/non aderenti* che avevano come outcome la riduzione del rischio di andare incontro a una riacutizzazione o a un'ospedalizzazione per via della condizione asmatica (15) (Tab. IV). Come si evince nella Tabella vi è una riduzione del rischio correlata all'aderenza per quanto concerne le ospedalizzazioni e gli accessi al Pronto Soccorso. Contrariamente, l'aderenza non sembra essere correlata a una riduzione nell'utilizzo di corticosteroidi orali (OCS);
- il modello **non considera un tasso di persistenza variabile** nell'orizzonte temporale dell'analisi;
- **i tassi di riacutizzazione e ospedalizzazioni sono stati stimati da fonti scientifiche in letteratura** (9,15) e sono stati correlati alla severità della condizione asmatica, valorizzando economicamente le voci con il tariffario delle prestazioni ambulatoriali specialistiche e il tariffario DRG (16,17) (Tab. III);
- infine, il modello assume, ai fini della presente analisi, che il dispositivo Turbo+ venga distribuito gratuitamente. Per esplorare in maniera più dettagliata questa assunzione è stata condotta un'analisi di sensibilità sul prezzo del dispositivo nella quale i risultati appaiono robusti nonostante gli scostamenti considerati. Tale analisi non viene riportata all'interno del seguente studio in quanto non è disponibile un benchmark di riferimento relativo al prezzo medio ipotizzabile per il dispositivo oggetto di questa valutazione.

TABELLA IV - Odds ratio (or) gruppo aderenti/non aderenti stratificato per pazienti pediatrici e adulti

Odds Ratio (OR) gruppo aderenti/non aderenti (popolazione pediatrica)						
Riferimento	Design	Partecipanti	Outcome	Aderenza	OR	Fonte
Rust (2013)	Cohort	43.166	Hosp/ED	CTR: < 0,5 or > 0,5/CTR: < 0,5 or > 0,5	0,59	(9)
Bukstein (2007)	Cohort	11.407	Comb: ED/Hosp		0,6	(9)
Camargo (2007)	Cohort	10.976	Comb: ED/Hosp	Prescriptions \geq 2 versus 1	0,32	(9)
Herndon (2012)	Cohort	10.878	Hosp	MPR: median (0,08) versus less	0,96	(9)
Elkout (2012)	Cohort	3.172	ED	MPR: > 50% versus < 19%	0,56	(9)
			OCS	MPR: > 50% versus < 19%	1,02	(9)
MEDIA					0,606*	
Odds Ratio (OR) gruppo aderenti/non aderenti (popolazione adulta)						
Riferimento	Design	Partecipanti	Outcome	Aderenza	OR	Fonte
Stern (2006)	Cohort	97.743	Comb: ED/Hosp	MPR: 75th perc versus less	0,86	(9)
Delea (2008)	Cohort	12.907	OCS; Comb: ED/Hosp	Mean MPR: +25%	0,97	(9)
Balkrishnan (2000)	Cohort	751	Comb: ED/Hosp	Refills: 2 versus 0	0,62	(9)
Williams (2004)	Cohort	405	OCS	Median CMA: +25%	0,75	(9)
Williams (2011)	Cohort	298	Comb: ED/Hosp/OCS	MPR: >75% versus <25%	0,58	(9)
McMahon (2000)		4.535	Hosp + OCS; Hosp	Adh: 90 versus 1-89 days	1,02	(9)
Smith (2009)		3.013	Comb: ED/Hosp	MPR: >80% versus <50%	0,47	
MEDIA					0,65	

(*) La media tiene conto della riduzione del rischio del gruppo aderenti di incorrere in un'ospedalizzazione o a un accesso in Pronto Soccorso. Come si vince dagli Odds Ratio riportati, non si registra una variazione tra i due gruppi nel consumo di OCS.

Hosp: ricovero per asma; ED: visita al Pronto Soccorso per asma; CTR: rapporto tra controller e farmaco totale; MPR: medication possession ratio (misura dell'aderenza terapeutica); OCS: corticosteroidi orali; OR: Odds Ratio; Comb: combinato.

Risultati

I risultati sono espressi come differenziale tra lo scenario in cui si assume una quota di mercato costante di Turbo+ (AS IS) nell'orizzonte temporale considerato e lo scenario alternativo in cui viene assunta una diffusione incrementale del dispositivo nei 5 anni di analisi (TO BE). I driver considerati includono i costi della terapia farmacologica, i costi delle prestazioni generate dal diverso tasso di aderenza dei pazienti, quelli relativi alla gestione delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni nonché il costo delle visite. I risultati derivanti dal differenziale tra i due scenari evidenziano un risparmio in termini di risorse assorbite dal Servizio Sanitario Nazionale incrementale nell'orizzonte temporale considerato. Al primo anno i risparmi sono pari a 795.658,64 € e al quinto anno risultano essere pari a 3.520.636,34 € per un totale di risorse risparmiate nei 5 anni di 10.882.028,50 €.

Nella Figura 1 vengono riportati i dati di impatto sul budget per paziente, stratificati per severità della patologia asmatica. Per quanto riguarda l'asma intermittente, il risparmio medio a paziente annuo derivante dal confronto dei due scenari è pari a 177,08 €. I risparmi derivano da tutti i driver considerati, a eccezione dei test di laboratorio che non generano alcun differenziale nel modello. Il risparmio per

il paziente lieve è pari a 313,99 €. Anche in questo caso, i risparmi derivano dalla riduzione dei costi di ICS-LABA, dei ricoveri, degli accessi al PS e delle visite dal medico di base. Nei pazienti intermittenti e lievi, nonostante l'aumento dell'aderenza che dovrebbe comportare un aumento dei costi di ICS-LABA, si evidenzia un risparmio anche in termini di terapia farmacologica prescritta (ICS-LABA). Questo perché i costi della posologia minima di budesonide/formoterolo e Turbohaler (Turbo+) sono inferiori rispetto alla media dei costi associati alla posologia minima della classe ICS-LABA che è stata utilizzata. Discorso diverso per quanto riguarda la posologia massima; in questo caso il costo annuale di Budesonide/formoterolo e Turbohaler è superiore rispetto alla media dei costi associati alla posologia massima dei farmaci presenti nella classe ICS-LABA. Pertanto, la classe di severità moderata rappresenta l'unica nella quale non si verifica un risparmio in termini di profilo di budget impact medio per paziente. In questa classe, i maggiori costi di ICS-LABA non riescono a essere completamente compensati dalla riduzione di ospedalizzazioni, accessi al PS e visite dal medico, generando un aggravio di € 16,11/paziente. Infine, nella classe "severa" si evidenzia un risparmio di 342,95 € a paziente. In questo caso gli aumentati costi della terapia farmacologica vengono ampiamente compensati dalla riduzione sugli

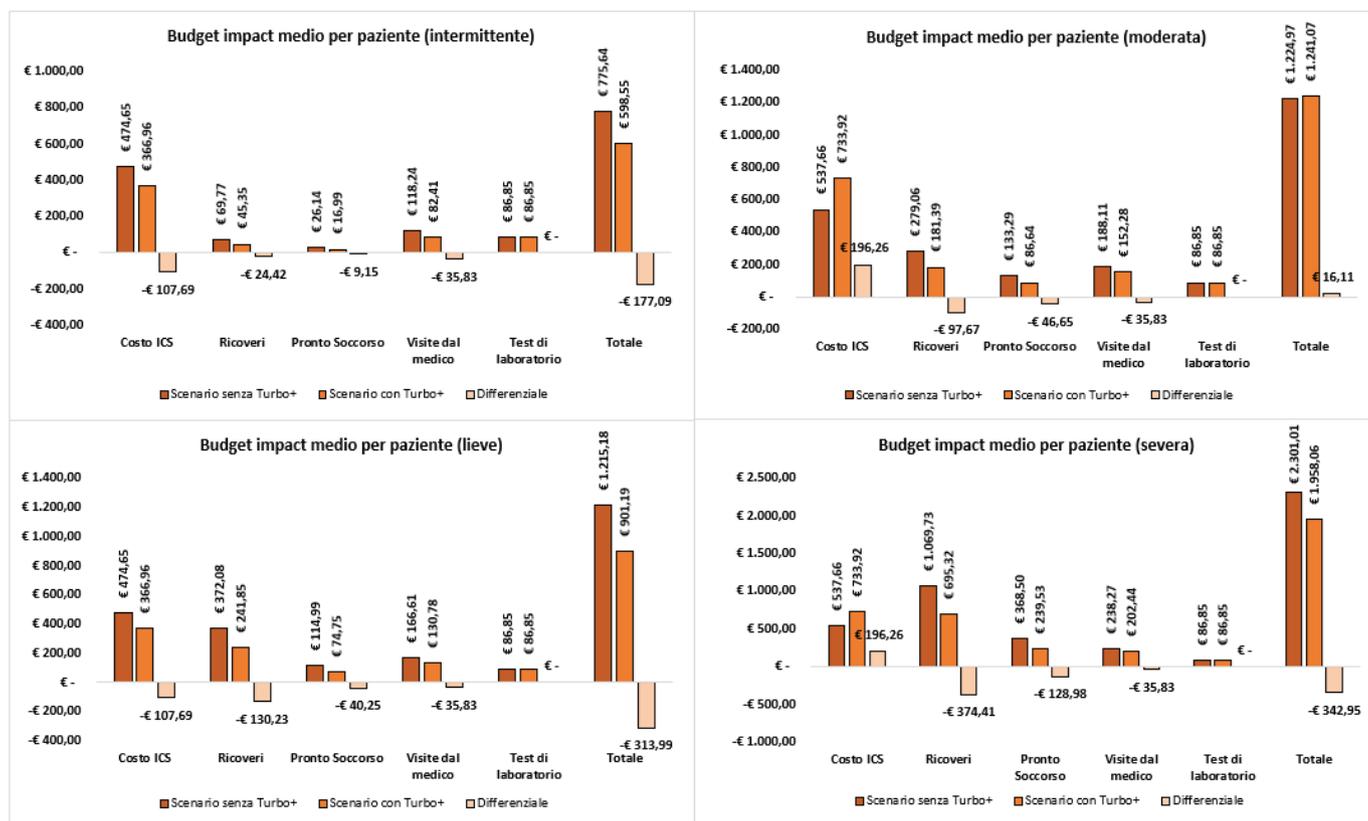


Fig. 1 - Budget impact medio per paziente stratificato per severità della condizione asmatica.

altri driver di costo. Per quanto riguarda i costi della terapia, vengono considerati una spesa di 733,9 € per la posologia massima di budesonide/formoterolo in associazione con il dispositivo di monitoraggio e un costo di 367,0 € per la posologia minima. Per quanto riguarda invece il costo medio della classe ICS-LABA viene considerata una spesa di 537,7 € per la posologia massima e di 474,6 € per la posologia minima. Tale posologia viene associata ai pazienti che presentano asma intermittente e lieve, mentre la posologia massima viene associata a quei pazienti che presentano asma moderata e severa.

Analisi di sensibilità

È stata sviluppata un'analisi di sensibilità deterministica per caratterizzare l'incertezza dei parametri utilizzati per sviluppare il modello. Tutti i driver sono stati fatti variare in un range prestabilito ($\pm 15\%$) per analizzare quanto tali scostamenti possano influenzare i risultati di impatto sul budget. Il parametro caratterizzato da maggiore incertezza è rappresentato dalla quota di mercato associata all'utilizzo del dispositivo Turbo+ nel quinto anno dell'orizzonte temporale considerato, seguito dal costo medio degli ICS-LABA e dall'odds ratio delle ospedalizzazioni nel gruppo adulti. La percentuale nel gruppo di severità "severa", il tasso di utilizzo del Turbo+ al primo anno e la percentuale nel gruppo di severità "intermittente" sono tra i parametri il cui scostamento

potrebbe avere un impatto significativo sui risultati dell'analisi (Fig. 2).

Discussione

Il modello mostra come la diffusione del dispositivo Turbo+ possa portare a considerevoli risparmi in termini di risorse sanitarie consumate da parte del Servizio Sanitario Nazionale. L'assunzione di base che considera come un paziente più aderente possa andare incontro a minori complicanze in termini di riacutizzazioni, ospedalizzazioni e visite dal medico trova riscontri nella letteratura scientifica analizzata con particolare riferimento alla metanalisi condotta da Engelkes et al. (9). Come si evince dai risultati, la diffusione di un dispositivo in grado, al contempo, di monitorare l'aderenza al trattamento farmacologico del paziente e di migliorare gli esiti clinici della condizione (ospedalizzazioni, accessi in Pronto Soccorso, ecc.) permette un potenziale risparmio di risorse sanitarie in termini di costi diretti evitati. Dall'analisi si evince che i pazienti che godrebbero maggiormente dell'utilizzo del dispositivo oggetto di analisi sono i pazienti con asma lieve e grave. È importante sottolineare che, nonostante nell'analisi siano stati considerati anche i pazienti moderati per i quali non si verifica un risparmio significativo, è comunque emerso un risparmio incrementale in termini di risorse assorbite dal Servizio Sanitario Nazionale pari a 10.882.028,50 € nell'orizzonte temporale di 5 anni considerato. In tale contesto, è

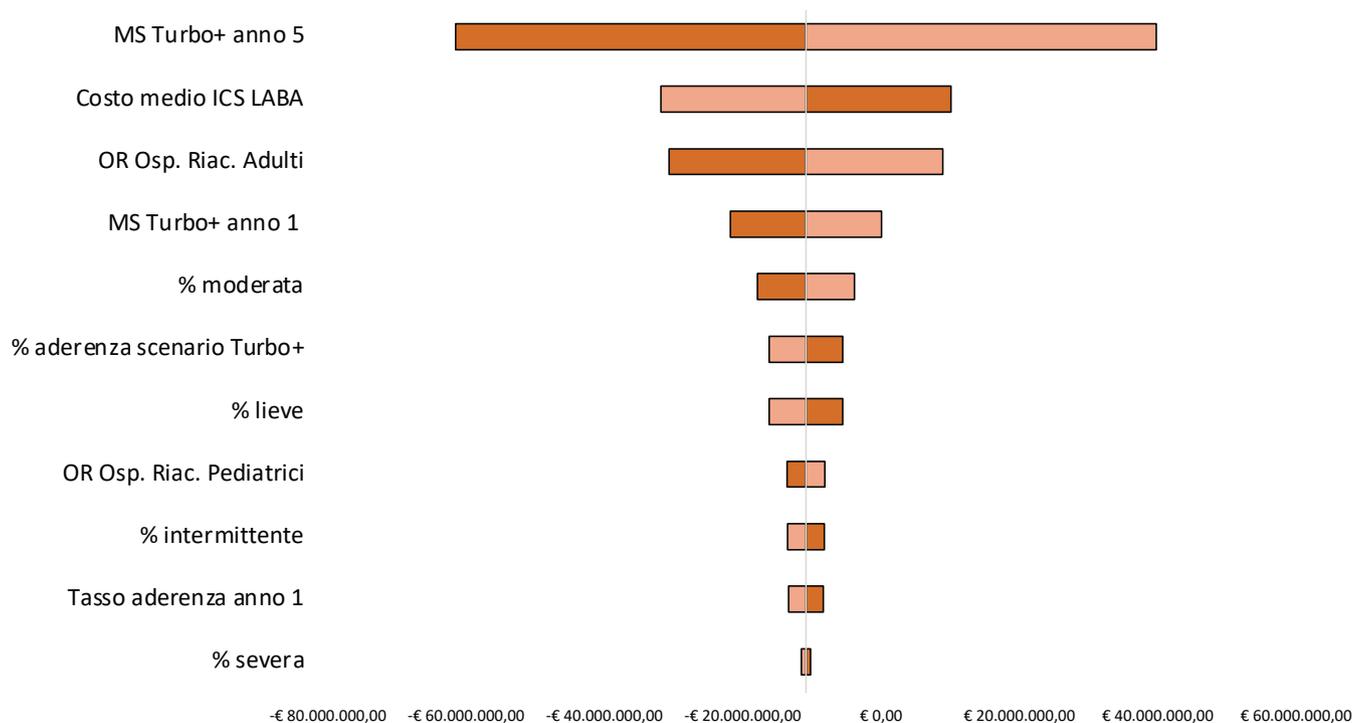


Fig. 2 - Analisi di sensibilità deterministica.

necessario chiarire inoltre che il modello non è in grado di prevedere se i pazienti con asma intermittente e lieve possano trarre un beneficio nell'utilizzare Turbo+ al punto di non progredire in uno stato più severo dell'asma. Pertanto, si andrebbe a configurare una situazione favorevole con una minore quota di pazienti interessati da forme severe, e questo potrebbe avere non solo un impatto in termini positivi sull'assorbimento delle risorse sanitarie ma anche determinare una riduzione dei costi indiretti, generando quindi un importante risparmio economico anche nella prospettiva dell'intera società. Con il diffondersi del dispositivo di monitoraggio elettronico Turbo+ sarebbe auspicabile avere ulteriori dati nel contesto di "real-life" nel lungo periodo al fine di confermare i risultati raggiunti da questo modello di budget impact. Va infine sottolineato che, alla luce del contesto emergenziale che stiamo affrontando a causa della pandemia globale, si è assistito a una profonda evoluzione nell'organizzazione dell'erogazione dei servizi assistenziali e a una accelerazione senza precedenti verso l'innovazione digitale. Le cure parzialmente sospese a causa dei provvedimenti urgenti adottati dal governo e le norme di distanziamento sociale hanno evidenziato alcuni limiti dell'assistenza sanitaria tradizionale e la necessità di servizi accessibili da remoto anche sotto forma di Telemedicina. È proprio in questo contesto che i dispositivi come Turbo+, in grado di monitorare da remoto l'aderenza dei pazienti asmatici, assumono ancora più rilevanza, rappresentando uno strumento

innovativo e allo stesso tempo utile sia per i pazienti che per i professionisti sanitari coinvolti nei processi di cura. Un limite da considerare nel ricorso a tale dispositivo risiede nella peculiarità di essere un device utilizzabile solo in combinazione con una terapia farmacologica (confezione specifica di budesonide/formoterolo). Si può ritenere, inoltre, che tale dispositivo, in quanto device che rende possibile il monitoraggio a distanza del comportamento del paziente rispetto alla terapia, consenta di ottenere un'innovazione di processo e di prodotto in linea con le prerogative auspiccate dalle recenti linee di indirizzo sulla Telemedicina (18). Un ulteriore limite dell'analisi risiede nel fatto che i dati che hanno portato a stimare il tasso di aderenza nel gruppo che utilizza il dispositivo fanno riferimento a un campione di pazienti che potrebbe non essere rappresentativo della popolazione generale in quanto tali dati fanno riferimento al pool di pazienti in gestione presso i centri coinvolti nell'ambito degli studi "real-life" che sono stati condotti durante la realizzazione della presente analisi. In tale contesto è opportuno sottolineare che i dati primari per popolare il modello sono stati ricevuti in forma aggregata e con le determinazioni di sintesi, vale a dire che non vi è stata la possibilità di disporre di dati analitici. Infine, la presente analisi non considera alcun prezzo di cessione associato al dispositivo. Qualora il dispositivo fosse invece associato a un costo di acquisizione si dovrebbe considerare l'eventuale spesa aggiuntiva a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Acknowledgements

Desideriamo ringraziare i membri dei Board che hanno contribuito a questo lavoro:

Andò Filippo (AOU Azienda Policlinico Universitario, Messina); Catalano Filippo (Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo); Gammeri Enrico (AUSL 5, Messina); Viviano Vittorio (Centro Salus, Palermo); Selvaggio David (Ospedale Cristo Re, Roma); Ricci Alberto (Azienda Ospedaliero Universitaria e Policlinico Sant'Andrea, Roma); Graziani Elda (Ospedale Policlinico Umberto I, Roma); Balbo Piero Emilio (UOA Pneumologia, Ospedale Maggiore della Carità, Novara); Biglia Carlotta (Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino); Crida Benedetta (Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino); Malerba Mario (Ospedale S. Andrea, Vercelli); Maugeri Laura (AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, TO); Nicola Stefania (AUSL Valle D'Aosta); Omodeo Pinuccia (Ospedale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria); Ricciardolo Fabio (AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, TO); Caminati Marco (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona); Carobene Loredana (Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena); Corsi Lorenzo (Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, APSS, Trento); Buzzulini Francesca (Ospedale Santa Maria degli Angeli, Pordenone); De Carli Marco (Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine); Ferraro Valentina Agnese (Azienda Ospedaliera, Padova); Battistella Laura (ULSS 3 Serenissima, Venezia-Mestre e ULSS 6 Euganea, Padova); Chizzolini Maddalena (Ospedale Riabilitativo ad Alta Specializzazione Oras, Motta di Livenza, Treviso – ULSS 2 Marca Trevigiana); Romagnoli Micaela (Ospedale Cà Foncello, AULSS 2 Marca Trevigiana, Treviso); Nordio Beatrice (ULSS 6 Euganea, Padova); Salvador Vittorino (Azienda ULSS 8 Asolo, Treviso); Mincarini Marcello (Ospedale Policlinico San Martino, Genova); Castagneto Corrado (ASL 4 Chiavarese, Chiavari, GE); Nicolini Antonello (ASL 4 Chiavarese, Chiavari, GE); Serra Maria (ASL 3 Genovese, Genova); Fascie Clara (ASL 3 Genovese, Genova); Milanese Manlio (ASL 2 Savonese, Savona); Franceschi Paolo (Ospedale San Paolo, Savona); Bancalari Lorenza (ASL 5 Spezzino, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana, La Spezia); Fumagalli Federica (Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma); Macchia Luigi (Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Bari); Arezzo Cesare (Ospedale San Paolo, Bari); Schino Pietro (Ospedale Miulli, Acquaviva Delle Fonti, Bari); Satriano Francesco (Poliambulatorio Ex Vito Fazzi, Lecce); Loconte Filomena (Presidio Ospedaliero, Ostuni Fasano, Brindisi); Carbonara Anna Maria (Ospedale Di Venere, Carbonara, Bari).

Disclosures

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

Financial support: This article was produced with unconditional support from AstraZeneca.

Bibliografia

1. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. [Online](#) (Accessed June 2021)
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204-1222. [CrossRef PubMed](#)
3. Brian C. Leutholtz, Ignacio Ripoll, Exercise and disease management, 2nd. CRC Press; 2011:100.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) – Global Strategy for Asthma Management and Prevention; [Online](#) (Accessed May 2021)
5. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(7): 695-708. [CrossRef PubMed](#)
6. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819-828. [CrossRef PubMed](#)
7. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; [Online](#) (Accessed May 2021)
8. Williams LK, Pladevall M, Xi H, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1288-1293. [CrossRef PubMed](#)
9. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015; 45(2):396-407. [CrossRef PubMed](#)
10. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto nazionale anno 2019; [Online](#) (Accessed May 2021)
11. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); [Online](#) (Accessed May 2021)
12. Istituto Nazionale di Statistica – Popolazione residente al 1° gennaio – [Online](#) (Accessed May 2021)
13. Jensen, F.F., Håkansson, K.E.J., Overgaard Nielsen, B. et al. Self-reported vs. objectively assessed adherence to inhaled corticosteroids in asthma. *Asthma Res Pract*. 2021 May 31; 7(1):7. [CrossRef PubMed](#)
14. Pesce G, Locatelli F, Cerveri I, et al. Seventy Years of Asthma in Italy: Age, Period and Cohort Effects on Incidence and Remission of Self-Reported Asthma from 1940 to 2010. *PLoS One*. 2015;10(10):e0138570. [CrossRef PubMed](#)
15. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004;23(5):723-729. [CrossRef PubMed](#)
16. Ministero della Salute – Tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica per acuti (DRG); [Online](#) (Accessed May 2021)
17. Prestazioni Di Assistenza Specialistica Ambulatoriale – Allegato III – [Online](#) (Accessed May 2021)
18. Ministero della Salute – Telemedicina – Linee di indirizzo Nazionali. [Online](#) (Accessed May 2021)

Analysis of the evolution of the price of oncology drugs after the loss of their patent and the marketing of generic medicines

José M. Martínez-Sesmero¹, Borja Smith², Julen Madurga²

¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid - Spain

²BioInnova Consulting, Madrid - Spain

ABSTRACT

Background and research question: Loss of exclusivity of oncology drugs causes an important drop in their price due to the marketing of generic medicines. In this article we study how the price of certain oncology drugs evolves throughout time after the loss of their patent, both in terms of the notified price and at a level of the public tenders for the purchase of medicines.

Methods: The variation in the price of oral oncology drugs was assessed from the public information provided by the Interministerial Medicinal Products Pricing Committee (Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, CIPM) and the data from public tenders for the purchase of medicines.

Results: The data show a significant drop in price of the medicines assessed after the expiry of their patent, both at a notified price level (70% of average drop in price in 2.6 years) and at the level of the public tenders (drops exceeding 90% in a year for the most innovative drugs).

Discussion: The drop in the price of the oncology drugs after the expiry of their patent is seen in all the medicines assessed. The trends seen allow to predict the evolution of the price of another innovative medicine that is nearing the expiry of its patent (Lenalidomide), with an expected drop in price by 90% with respect to the current price of the innovative drug.

Keywords: Generic medicines, Lenalidomide, Oncology drugs

Introduction

Currently, cancer is the second cause of death in Spain, with 26.4% of the deceases in 2018 related to this group of diseases (112,714 deaths). Despite the alarming and high figures, the impact of these diseases decreases progressively. In fact, mortality due to cancer in Spain has been dropping steadily in the last years (1). This drop in the mortality caused by cancer is due, among other causes, to the appearance of new therapeutic innovations that allow to improve the prognosis of the oncology patients.

Patents protect and stimulate the development of new therapeutic innovations by the exclusive marketing rights provided by the protection guaranteed by the patents. Nevertheless, once this period has ended with the expiry of the patent, the price of the medicines drops because of the appearance of generic medicines (Gx). As the Spanish Generic Medicines Association (Asociación Española de Medicamentos Genéricos, AESEG) underlines, the drop in price caused by the appearance of the generic medicines and approved by the Interministerial Medicinal Products Pricing Committee (Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, CIPM) fluctuates between 40% and 60% with respect to the cost of the brand drug (2). In the case of drugs for hospital use, as is the case of the oncology drugs, their purchase is carried out through a public tender process that favours competition between different suppliers (in this case, pharmaceutical companies). Tender process causes important drops in price that are greater than those seen in the approved prices notified by the CIPM.

Price drops allow to free public resources, optimising the health expenditure, therefore being able to relocate resources to other areas, so that the sustainability of the system is favoured, and the medical care improves (2).

Received: January 11, 2022

Accepted: April 29, 2022

Published online: May 13, 2022

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Julen Madurga

Avenida del Santuario de Valverde 11

28049, Madrid - Spain

julen.madurga@bio-innova.es



This is especially relevant in the field of oncology, as highlighted in a recent study by Cheung et al (3). This study concludes that oncology generic medicines could significantly modify the cost-effectiveness and cost-utility ratios of the studied treatments.

The objective of this report is to analyse the influence of the generic medicines on the evolution of the price of oral oncology drugs after the loss of exclusive marketing rights, with the aim of showing the impact of generic medicines on the drop in price of oncology drugs and, therefore, on the drop in price of oncology treatments, in a quick and powerful way. Likewise, we look for the identification of trends in these drops in price that allow assessing the evolution in the price of oral oncology treatments that are nearing the end of their exclusive marketing rights period.

Methodology

Selection of drugs

With the intention of delimiting the analysis to a manageable sample size, oral oncology treatments, recommended for monotherapy or in combination with other drugs, whose patent had expired and that have generic medicines in the market, so there is a price competition that allows to see its evolution after the loss of their exclusive marketing rights, were chosen.

According to the previously mentioned criteria and using the BotPlus drug databases and the Medicine Online Information Centre (Centro de Información Online de Medicamentos, CIMA) of the Spanish Agency of Medicine and Medical Devices (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), we have selected the eight following drugs: Vinorelbine, Capecitabine, Imatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Dasatinib, Gefitinib and Everolimus.

Sources of information

For each of these drugs, the evolution of the “List price” (LP) and/or the tender price (TP) was analysed in the case of public tenders, using the following data sources:

- **Minutes and Agreements of the CIPM:** Used to decide the authorised LPs for the initial marketing of the innovative drugs (Supplementary tables S I to S IX), as well as the first authorised LP for each generic medicine. When gathering the LPs of the generic medicines, we have only borne in mind the generic medicines with the lowest LP, the presentation that provides the most advantageous economic offer.
- **BotPlus:** It is used for obtaining the current LPs of the different analysed drugs (both innovative and generic) as well as their marketing authorisation dates.
- **Public tenders:** A gathering of public tender data provided by Acobur (Advice in public health contracting) has been carried out regarding the purchase of each medicine during the years after and before the loss of the exclusive marketing rights, including tenders from hospitals and the healthcare services of different regions to ensure a representative sample.

Analysis of the evolution of the prices

From the information gathered, a double analysis was carried out. On the one hand, the variations in the LPs experienced by each drug as a function of the time passed from the LPs were approved for each generic medicine presentation. The percent decrease in the notified LP of each new generic medicine with respect to the innovative drug was calculated, and their evolution throughout time was analysed. On the other hand, the evolution of the prices obtained in the public tenders of the drugs and the TPs throughout time was analysed, focusing on the period before and after the loss of the exclusive marketing rights and the appearance of generic medicines, being therefore able to see decreases in the TPs.

Prediction of the decreases in price as a function of the trends seen

From the trends seen in this analysis, the possible evolution in the price of an oncologic drug similar to those included in the analysis, as in the case of Revlimid® (Lenalidomide), an innovative drug by Bristol Myers Squibb, whose patent expires in the first quarter of 2022 (4), will be estimated. To strengthen the prediction, we have relied on the advice of hospital pharmacists with a view to having in mind their knowledge regarding the evolution of the prices of drugs.

Results

Evolution of the LPs notified after the appearance of generic medicines

The analysis of the evolution throughout time of the notified LPs shows how the analysed drugs experience an average initial drop in price by 46%, although the drop increases with time, as we can see in Table I, with an average maximum decrease in the notified LP by 70% in an average interval of 2.6 years.

There is not a homogeneity in the decreases in the LPs seen in each of the analysed drugs, and we can find very dissimilar cases, such as that of Imatinib, that reaches a drop by 97% in 4.6 years, versus the rapid drop in the notified LP of Gefitinib of 84% in 1.1 years.

The fact that the four most recently approved drugs (Erlotinib, Dasatinib, Gefitinib and Everolimus) experience a drop in their LP greater than 65% in 1 year must be highlighted. The data suggest that the process of the drop in the LP as a consequence of the marketing of generic medicines has accelerated in the last years, both in terms of magnitude and time (an average of 1.3 years to reach the maximum drop versus the 3.8 years in the group of older drugs).

The presented data show how the marketing of generic drugs after the loss of the patent of the innovative medicine causes a decrease in the notified LP of the analysed oncologic drugs. Nevertheless, the hospital medicines are purchased through public tenders in which the LP only acts as a guide and a maximum price ceiling. This entails that the decrease in the TP due to the competition between pharmaceutical companies can be, in real-world conditions, much lower than the notified LP.

TABLE I - Maximum drops in the notified LPs experienced by the analysed oncologic drugs, first drops experienced, and time intervals passed until reaching the minimum notified LP since the approval of the LP of the first generic medicine

Drug	Patent expiration Date	First descent notified LP	Maximum descent notified LP	Years to minimum LP
Vinorelbine	Not available	-37%	-56%	4.3
Capecitabine	14/12/2013	-39%	-68%	1.9
Imatinib	01/12/2016	-40%	-97%	4.6
Pemetrexed	10/06/2021	-40%	-45%	4.4
Erlotinib	01/03/2020	-42%	-74%	1.1
Dasatinib	01/11/2019	-69%	-70%	1.3
Gefitinib	01/09/2019	-40%	-84%	1.1
Everolimus	17/01/2019	-58%	-66%	1.7

LP = list price.

Evolution of the TPs in public tenders after the appearance of generic drugs

As previously highlighted, the analysed drugs are medicines used in hospitals. Their purchase is carried out through tenders that, due to their own nature, generate a competition between pharmaceutical companies when presenting an offer that results in a price war, being the TP, and not the LP, the price paid by the healthcare centres.

The evolution of the TPs has been analysed after the loss of the exclusive marketing rights of the following drugs: Capecitabine, Imatinib, Erlotinib, Gefitinib and Everolimus. The analysis of the tenders in the case of Dasatinib and Pemetrexed could not be carried out due to the recent loss of their patent, this preventing the generic medicines pharmaceutical companies from being able to participate in public

tenders when this study was carried out. It was also not possible to study the evolution of the TP of Vinorelbine after the loss of its exclusive marketing rights. Vinorelbine lost its exclusive marketing rights in 2009 and the database used to obtain the information regarding tenders only provides information from 2010. Therefore, the study of these data does not allow to see the real drop in price after the marketing of generic medicines.

The analysis of the tenders of the most innovative oncology drugs (excluding chemotherapy, as in the case of capecitabine) shows two differentiated trends (Fig. 1). Everolimus dropped its TP by 42% versus LP in the first year after the loss of its patent. This could be due to this drug only losing its exclusive marketing rights regarding the indications of advanced breast cancer and neuroendocrine tumours but not in renal cell carcinoma. Nevertheless, this effect disappears

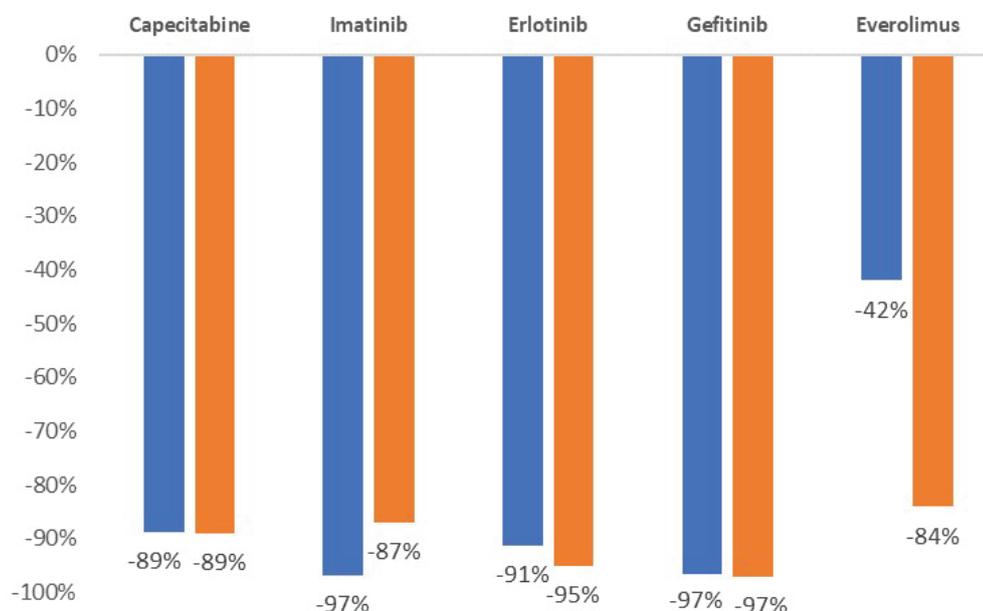


Fig. 1 - Drops in the tender price in public bids experienced by the analysed oncologic drugs during the first (blue bars) and second (orange bars) years after the loss of the exclusive marketing rights.

after the first year, with a drop of 85% in TP versus LP during the second year after the partial loss of its exclusive marketing rights.

Imatinib, Erlotinib and Gefitinib present common trends (Fig. 1). These three drugs experience a drop in their TP greater than 90% versus LP in the first year after the loss of their exclusive marketing rights. Capecitabine, another analysed drug, dropped its TP by 89% versus LP after its first year without exclusive marketing rights (Fig. 1). Nevertheless, because it is a chemotherapeutic treatment, it is considered that it must be analysed separately from Imatinib, Erlotinib and Gefitinib.

All the assessed drugs experience a pronounced and significant drop in their TP after the loss of the exclusive marketing rights, in a period of 1 year, decreases exceeding 80%, reaching figures above 90% in innovative drugs. Because of this, it seems that the savings in costs generated by the marketing of generic medicines are even higher than that deduced from the notified LPs.

Prediction of the evolution of the price of Revlimid® (Lenalidomide)

As mentioned in the methodology section, the analysed data and price trends allow to estimate the LP of other drugs that are nearing the marketing of generic medicines, as in the case of Revlimid® (Lenalidomide), by BMS, whose patent expires in the first quadrimester of 2022 (4). This

drug is recommended for the treatment of oncohaematologic disorders such as multiple myeloma, mantle cell lymphoma and follicular lymphoma, as well as myelodysplastic syndromes, reaching in 2020 global sales for USD12,100 million. Revlimid® will lose its exclusive marketing rights in March 2022.

There are currently 20 Lenalidomide generic medicines authorised in Spain; 14 of these 20 Lenalidomide generics have an approved LP (Tab. II), and therefore they would be ready for their marketing after the loss of the exclusive marketing rights. Five generics with a decrease of -59% and the other generics show a notified LP that is 65% lower than the LP notified for the innovative medicine Revlimid®. It should be noted that in some cases, such as Reddy's Pharma, it has requested a voluntary reduction in its generic medicine price, going from the initial -59% to -65%. In case of not changing the LP of Revlimid® until the loss of the exclusive marketing rights, these data entail a great decrease in the LP that is greater than that seen in other analysed drugs.

In the case of the drug tenders, it is reasonable to predict that Lenalidomide will follow the same pattern seen in other analysed oncologic drugs, with a decrease in their TP by 90% during their first year of marketing as generic medicines. Hospital pharmacists consulted on the expected trend of Lenalidomide in drug tenders have stated that it is expected that the TP of Lenalidomide in tenders decreases by approximately 75%, at least with respect to its current price, in the first year.

TABLE II - Analysis of the evolution of the LP of the different generic Lenalidomide medicines approved in Spain with respect to the innovative drug

Drug type and company	CIPM date	Marketing authorisation date	CIPM LP (€/mg)*	Interval since 1st Gx LP approval by CIPM (years)	Price difference vs innovative price	Price difference vs 1st Gx LP
Innovative (BMS)	25/05/2007	14/06/2007	11.518	NA	NA	NA
Generic 1 (Cipla)	14/10/2020	10/03/2020	4.678	0	-59%	NA
Generic 2 (Accord)	28/02/2021	27/11/2020	4.678	0.4	-59%	0%
Generic 3 (Reddy Pharma)	01/12/2020	01/12/2020	4.678	0.1	-59%	0%
Generic 4 (Stada)	27/11/2020	20/03/2021	4.678	0.1	-59%	0%
Generic 5 (Kern)	31/03/2021	01/10/2020	4.678	0.5	-59%	0%
Generic 6 (Krka)	31/05/2021	20/03/2021	4.678	0.6	-59%	0%
Generic 7 (Viso)	30/06/2021	09/02/2021	4.678	0.7	-59%	0%
Generic 8 (Teva)	31/07/2021	01/08/2019	4.678	0.8	-59%	0%
Generic 9 (Fresenius)	31/10/2021	09/02/2021	3.977	1.0	-65%	-15%
Generic 10 (Mylan)	31/10/2021	25/06/2021	3.977	1.0	-65%	-15%
Generic 11 (Sandoz)	31/10/2021	09/02/2021	3.977	1.0	-65%	-15%
Generic 12 (Aurovitas)	30/11/2021	01/10/2021	3.977	1.1	-65%	-15%
Generic 13 (Sun)	31/12/2021	01/10/2021	3.977	1.2	-65%	-15%
Generic 14 (Tarbis)	31/12/2021	01/09/2020	3.977	1.2	-65%	-15%

* In the case of the innovative drug, the LP indicated is the one prior to the marketing of the first generic, not the initial LP. CIPM = Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos; Gx = generic medicines; LP = list price.

Conclusions

The data analysed in this study show that the marketing of generic medicines causes a significant drop in the notified LP of the drug. This drop is especially quick in the TP of the bids, that experience a fall by 90% in a year with respect to the LP of the innovative drug.

In 2022, Lenalidomide (Revlimid®), whose global invoicing was USD12,100 million, will lose its patent. There are already nine approved generic medicines with an LP 65% lower than that of Revlimid®. Voluntary drops such as that applied by Reddy's Pharma in its generic could suggest a rapid drop in the price of generic Lenalidomide due to competition between different laboratories.

The analysis carried out in this report of tenders of generic oral oncologic drugs together with the interviews made to hospital pharmacists allow to consider that the marketing of generic Lenalidomide medicines will entail a drop by 90% in the LP of Revlimid®.

Disclosures

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

Financial support: This research has been possible thanks to Incyte Biosciences Iberia, which has financed the project and the publication of the manuscript.

Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

References

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2020. Soc Española Oncol Médica. 2020;1. [Online](#) (Accessed January 2022).
2. AESEG. Ventajas de los Medicamentos Genéricos. [Online](#) (Accessed January 2022).
3. Cheung WY, Kornelsen EA, Mittmann N, et al. The economic impact of the transition from branded to generic oncology drugs. *Curr Oncol*. 2019;26(2):89-93. [CrossRef PubMed](#)
4. Bristol-Myers settles Revlimid patent suit with India's Cipla. S&P Global Market Intelligence. [Online](#)

Il costo a carico dei pazienti del percorso per eleggibilità ai farmaci PCSK9 e follow-up di un anno: i risultati dello Studio PRIOR

Arianna Bertolani¹, Roberto Ravasio², Paola Raimondo², Claudio Jommi¹

¹CERGAS (Centre for Research on Health and Social Care Management), SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milan - Italy

²MA Provider, Milan - Italy

The costs incurred by patients to get eligibility to PCSK9 treatment and one-year follow-up: the results of the PRIOR Study

Background: Several health care services are required to get eligibility to PCSK9-inhibitors medicines and the follow-up of patients being treated. The ultimate goal is making prescriptions appropriate and monitoring the effects of these drugs. Some recent papers (opinion/consensus documents) highlighted the necessity to make simpler this clinical pathway. Our paper illustrates the cost of this pathway incurred by patients (direct healthcare and non-healthcare costs, productivity losses by patients and their possible care-giver due to the time dedicated to healthcare services).

Methods: The study relied on a retrospective data collection through a structured questionnaire administered to 240 patients, being on treatments with PCSK9-inhibitor drugs for at least one year. Patients were recruited in 4 Italian healthcare centres from June 2020 to July 2021.

Results: Recruited patients are 64 years old on average, 64% of patients are males and 36% are actively employed and working. Mean cost incurred by patients amounts to € 926.2. Direct healthcare costs, direct non-healthcare costs and productivity losses arrive to € 463.6 (50%), € 136.7 (15%) and € 325.9 (35%) respectively. Healthcare services fully covered by the National Health Service account for 56% of the total. Co-payments are applied to 26% of healthcare services, whereas patients pay the full price for 18% healthcare services.

Discussion: Getting eligibility to PCSK9-inhibitors and managing patients' follow-up generate important costs incurred by patients. Furthermore, these costs are very different across healthcare centres. We are fully aware that appropriateness of prescriptions and patients' follow-up are very important. However, simplifying the clinical pathway would bring economic advantages and could make more homogenous the way this pathway is managed by healthcare organisations.

Keywords: Clinical pathway, Costs, Eligibility, Follow-up, Organisational impact, PCSK9

Introduzione

Nel 2017 (Determina AIFA di Prezzo e Rimborso dell'1 e del 16 febbraio 2017) sono stati approvati due farmaci inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo

Received: May 3, 2022

Accepted: June 9, 2022

Published online: July 18, 2022

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Claudio Jommi
Professor of Practice of Health Policy
Government, Health and Not-for-Profit Division and CERGAS
(Centre for Research on Health and Social Care Management)
SDA Bocconi
Via Sarfatti 10
20136 Milan - Italy
claudio.jommi@unibocconi.it

9 – PCSK9 (alirocumab ed evolocumab), con l'indicazione di ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) e di dislipidemia mista in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) target con la dose massima tollerata di una statina. A queste indicazioni si è aggiunta nel 2019 (Determina AIFA di Prezzo e Rimborso del 27 novembre 2019 e del 20 marzo 2020) la malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata.

Tali farmaci vengono usati (i) in associazione con una statina o con una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina e (ii) in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

Per evolocumab è stato previsto il rimborso anche per ipercolesterolemia familiare omozigote, in associazione con altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età.



Gli inibitori di PCSK9 sono soggetti a registro di monitoraggio, che ne specifica ulteriormente le condizioni di rimborsabilità:

- pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote;
- pazienti in prevenzione primaria con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata (atorvastatina 40-80 mg oppure rosuvastatina 20-40 mg) + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di LDL-C in caso di infarto miocardico acuto recente (ultimi 12 mesi) o di eventi cardiovascolari multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe;
- pazienti di età ≤ 80 in prevenzione secondaria con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥ 100 mg/dL (è prevista una riduzione del livello a 70 mg/dL) (1), nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata (atorvastatina 40-80 mg oppure rosuvastatina 20-40 mg) + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe.

Il registro specifica anche la numerosità e la frequenza delle determinazioni lipidiche (necessità di 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi, del profilo lipidico per ottenere l'eleggibilità con intervallo tra una determinazione e l'altra di almeno 2 mesi) e i criteri per la valutazione dell'intolleranza alle statine.

Il percorso che il paziente deve seguire per aver accesso al trattamento con tali farmaci a carico del SSN prevede quindi tre fasi:

- una prima fase in cui il clinico verifica l'eleggibilità alla terapia con gli inibitori di PCSK9 (6 mesi), in termini di intolleranza alle statine e/o della loro efficacia nel controllo dei livelli di LDL-C;
- una fase di prescrizione e dispensazione della terapia individuata dal clinico, dopo aver accertato l'eleggibilità;
- una fase di follow-up in cui il clinico effettua una rivalutazione dell'efficacia della terapia a intervalli di 3/6 mesi.

Uno studio pubblicato nel 2018 (2) ha discusso le principali problematiche nell'accesso ai farmaci inibitori del PCSK9, sottolineando in particolare:

- la complessità nella compilazione del registro;
- la copertura limitata del registro (3/6 mesi) che comporta un frequente accesso agli ambulatori specialistici ospedalieri da parte dei pazienti per il rinnovo, poco compatibili con la normale sequenza di visite di controllo in Italia. Lo studio riferisce, infatti, come a un paziente acuto in ambito cardiovascolare si consigli un primo controllo dopo 4-6 settimane dall'evento e i successivi sulla base delle esigenze cliniche del paziente;
- il trattamento con statine ad alto dosaggio ed ezetimibe per almeno 6 mesi, con riduzione delle potenzialità di accesso in termini generali;
- la prescrivibilità riservata a poche figure cliniche.

Un secondo contributo (3) ha indagato su un panel di clinici e farmacisti, intervistati sulla base della tecnica Delphi, quali cambiamenti del percorso sono da considerarsi prioritari e quali effetti tali cambiamenti avrebbero sui costi a carico del SSN e del paziente. Per quanto si sia rilevata una certa variabilità/incertezza sulle azioni da intraprendere per migliorare tale percorso, emergono tre elementi sui quali esiste un certo grado di accordo, rappresentati, in ordine di rilevanza, da:

- un aumento del periodo di copertura del registro di monitoraggio, per arrivare eventualmente anche a un anno;
- una gestione della rivalutazione dei pazienti negli ambulatori territoriali, salvo il mantenimento in ambito ospedaliero dell'arruolamento del paziente;
- una riduzione a 3 mesi del periodo di trattamento dei pazienti con statine ad alto dosaggio in associazione con ezetimibe per la verifica della mancata risposta/intolleranza a statine e a 2 degli esami di laboratorio.

Tali contributi hanno in termini generali sottolineato la complessità del percorso del paziente associato all'accesso alla terapia, alla prescrizione e al follow-up.

Ad oggi, invece, non è presente in letteratura uno studio sui costi a carico del paziente del percorso associato alla valutazione dell'eleggibilità al trattamento con gli inibitori di PCSK9 e del successivo follow-up. Esistono invece evidenze piuttosto consolidate sul profilo di costo-efficacia di tali farmaci (4,5), che non danno però molta attenzione al costo del percorso di cui *supra*, e sulla dimensione dei costi a carico dei pazienti associati a eventuali compartecipazioni alla spesa sui farmaci interessati (4).

Scopo del presente studio è coprire tale gap informativo, con riferimento al contesto del Servizio Sanitario Nazionale italiano.

Metodi

La stima dei costi del percorso associato alla gestione del paziente in trattamento con farmaci inibitori di PCSK9 è parte di un più ampio studio osservazionale retrospettivo multicentrico (PRIOR-PCSK9), finalizzato a rilevare non solo tali costi ma anche le preferenze dei pazienti rispetto ad alcuni scenari alternativi di cambiamento del percorso di valutazione dell'eleggibilità e del follow-up.

Il protocollo del presente studio è stato oggetto di approvazione da parte dei comitati etici dei centri che hanno partecipato. Tale studio è stato condotto selezionando un campione di convenienza determinato sulla base della disponibilità a partecipare dei centri e dei pazienti (6), che rispettasse la presenza di almeno un centro per macro-area geografica (Nord, Centro e Sud e Isole).

Lo studio osservazionale ha coinvolto 240 pazienti reclutati in maniera consecutiva in 4 centri italiani tra il 22 giugno 2020 e il 5 luglio 2021. Considerando l'elevata variabilità interregionale (e in alcuni casi infra-regionale) nella gestione del follow-up dei pazienti, i 4 centri coinvolti sono stati distribuiti per macro-area (due al Nord, uno al Centro e uno al Sud e Isole).

Nello specifico, hanno partecipato allo studio:

- l'Ospedale di Rivoli – ASL Torino 3, Torino (68 pazienti reclutati);
- l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano (67 pazienti reclutati);
- l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I – Roma (55 pazienti reclutati);
- l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II – Napoli (50 pazienti reclutati).

La popolazione target del presente studio è rappresentata da pazienti attualmente in trattamento con farmaci inibitori di PCSK9 da almeno un anno. Sono stati criteri di inclusione la capacità di comprendere il questionario somministrato e di rispondervi e la volontà espressa, attraverso la firma del modulo di consenso informato, di partecipare allo studio.

I costi oggetto di analisi, riferiti alla fase di arruolamento dei pazienti e a un anno di follow-up, sono:

- i costi diretti sanitari a carico del paziente, con distinzione tra prestazioni a totale carico del SSN (per le quali il costo è nullo), a carico del SSN ma con compartecipazioni da parte dell'assistito (ticket) e a totale carico dei pazienti (prestazioni private);
- i costi diretti non sanitari a carico dei pazienti e i costi collegati alla perdita di produttività, associati al tempo dedicato alle prestazioni sanitarie.

Lo studio è stato condotto sulla base di un questionario strutturato compilato direttamente dai pazienti o, qualora il paziente lo avesse richiesto, somministrato dai medici, adeguatamente formati.

Il questionario (disponibile nei materiali supplementari) è stato strutturato per rilevare:

- la numerosità delle prestazioni effettuate nella fase di arruolamento e di quelle effettuate nell'arco di un anno di follow-up (visite e prestazioni diagnostiche strumentali e di laboratorio);
- la modalità di contribuzione alle prestazioni sanitarie erogate (prestazioni con esenzione, con ticket e in regime privato);
- il costo sostenuto per l'accesso alle prestazioni sanitarie erogate con ticket o in regime privato;
- il tempo dedicato a tali prestazioni;
- i costi di trasporto, di vitto e di alloggio sostenuti;
- le informazioni necessarie per stimare il costo unitario dell'eventuale perdita di produttività del paziente e/o del caregiver, vale a dire lo stato occupazionale e il regime di lavoro.

Il reclutamento è stato effettuato alla prima visita effettuata dal paziente presso il centro. A seguito della firma del modulo di consenso informato, ai pazienti è stato consegnato un modulo informativo sul questionario da compilare online attraverso una piattaforma *ad hoc* sviluppata dalla società Cutaway Solution S.r.l. Qualora il paziente lo abbia richiesto (per esempio, difficoltà di compilazione del questionario online), il questionario è stato somministrato da parte del clinico di riferimento.

Dal momento che le prestazioni sono erogate regolarmente e non ad alta frequenza, si sono ritenute plausibili le risposte dei pazienti, nonostante tali questionari in genere debbano fare riferimento a un periodo non superiore ai sei mesi. Si è chiesto comunque al medico, al momento del contatto con il paziente, di condividere la domanda e, qualora il paziente non lo avesse ricordato, di indicargli almeno la numerosità delle visite e delle prestazioni in follow-up.

Con riferimento ai costi unitari, si è fatto riferimento all'ultima prestazione erogata per tipologia, chiedendo al paziente di indicare eventuali variazioni importanti nel corso del tempo (per esempio, variazioni nel regime di compartecipazione alla spesa o lavorativo).

I costi diretti non sanitari utilizzati sono quelli direttamente dichiarati dai pazienti rispondenti al questionario.

Per ridurre il burden nella compilazione del questionario, è stato chiesto ai pazienti di indicare, in merito alla distanza percorsa, quella relativa alla visita di reclutamento nello studio, ipotizzando, quindi, che, per effettuare tutte le altre prestazioni, i pazienti percorressero una distanza paragonabile. I costi collegati alla perdita di produttività del paziente e/o del caregiver nel supporto al paziente per l'erogazione delle prestazioni sono stati ottenuti calcolando il costo medio orario a partire dal reddito medio annuo in funzione dello stato occupazionale dei rispondenti (7) attualizzato al 2020 con il tasso di inflazione (-0,2%) (8) e utilizzando come monte orario annuo 2.040 ore, pari alle ore effettivamente lavorabili nel 2020 (escludendo i weekend) considerando 40 ore settimanali lavorative. Non è stato valorizzato il tempo impiegato per effettuare visite e/o esami dai rispondenti per i pazienti pensionati e per quelli dipendenti in caso di permesso retribuito e di tempo libero.

Risultati

Caratteristiche sociodemografiche del campione

L'età media dei pazienti che costituiscono il campione totale è pari a 64 anni. Il 66% dei pazienti reclutati è di sesso maschile, la cui età media risulta essere leggermente più bassa rispetto alle pazienti di sesso femminile (63 e 65 anni, rispettivamente). Oltre la metà dei pazienti (51%) del campione totale è pensionato, stato occupazionale in linea con l'età media del campione. La percentuale dei pazienti attivi a livello lavorativo è pari al 36%, con un'incidenza dei lavoratori dipendenti di poco superiore a quella dei lavoratori autonomi (20% e 16%, rispettivamente). La tipologia di regime di lavoro più rappresentata, tra i lavoratori autonomi, è quella del libero professionista a tempo pieno (54%), mentre, tra i lavoratori dipendenti, quella maggiormente indicata è l'impiegato a tempo pieno (45%). Solo il 6% tra i lavoratori autonomi svolge un lavoro part-time, che invece risulta come opzione indicata nel 17% dei casi tra i lavoratori dipendenti.

La distribuzione del campione reclutato è piuttosto differente nei quattro centri, a eccezione della percentuale dei pensionati, che risulta la tipologia di stato occupazionale più rappresentata in tutti i centri, e dei disoccupati, tipologia meno rappresentata. Anche la distribuzione delle tipologie di regime di lavoro sia tra i lavoratori autonomi che dipendenti

TABELLA I - Caratteristiche dei pazienti reclutati nello studio

	Totale		Ospedale di Rivoli (TO)		ASST Niguarda (MI)		Policlinico Umberto I (RM)		AOU Federico II (NA)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
N. pazienti reclutati	159 (66%)	81 (34%)	49 (73%)	18 (27%)	55 (81%)	13 (19%)	27 (49%)	28 (51%)	28 (56%)	22 (44%)
Età media (dev std)	63 ($\pm 10,3$)	65 ($\pm 8,5$)	67 ($\pm 8,6$)	67 ($\pm 7,4$)	63 ($\pm 9,6$)	67 ($\pm 8,0$)	58 ($\pm 13,0$)	66 ($\pm 7,5$)	63 ($\pm 9,7$)	62 ($\pm 10,4$)
Stato occupazionale										
Pensionato	122 (51%)		44 (65%)		34 (51%)		24 (44%)		20 (40%)	
Lavoratore dip.	47 (20%)		10 (15%)		17 (25%)		15 (27%)		5 (10%)	
Lavoratore auton.	39 (16%)		10 (15%)		12 (18%)		6 (11%)		11 (22%)	
Casalingo	24 (10%)		2 (3%)		3 (4%)		7 (13%)		12 (24%)	
Disoccupato	8 (3%)		2 (3%)		1 (1%)		3 (5%)		2 (4%)	
Regime di lavoro (per lavoratori dipendenti e autonomi)										
A tempo pieno	75 (87%)		18 (90%)		22 (76%)		20 (95%)		15 (94%)	
Part-time	10 (12%)		2 (10%)		7 (24%)		1 (5%)		0 (0%)	
Stagionale	1 (1%)		0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)		1 (6%)	

risulta differente nei quattro centri rispetto a quella osservata nel campione totale (Tab. I).

Numerosità delle prestazioni erogate nella fase di arruolamento e di follow-up

Durante l'intero percorso (comprensivo della fase di arruolamento e di follow-up) i pazienti hanno fatto ricorso in media a 16 prestazioni. Ogni paziente ha effettuato in media 6 visite, 8 prestazioni di laboratorio e 2 prestazioni diagnostico-strumentali.

Nella fase di arruolamento sono state erogate ai pazienti in media 12 prestazioni, con un valore compreso tra 4 per l'ASST Niguarda e 29 per l'Ospedale di Rivoli. Ogni paziente ha effettuato in media 4 visite, 6 prestazioni di laboratorio e 2 prestazioni diagnostico-strumentali (Tab. II).

Il numero medio delle prestazioni effettuate dagli uomini risulta essere superiore rispetto a quello delle donne (13 e 8, rispettivamente). Considerando, invece, lo stato occupazionale dei pazienti, i pensionati e le casalinghe risultano essere le categorie con il numero medio delle prestazioni effettuate più alto e più basso (14 e 7, rispettivamente). Le prestazioni a cui i pazienti hanno fatto maggiormente ricorso nella fase di arruolamento sono la visita cardiologica (93,8% dei pazienti), gli esami ematochimici (93,3%), l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici (23,3%) e il test ergometrico (22,9%) (Fig. 1).

Nel primo anno di follow-up, il numero medio di prestazioni per paziente è pari a 4 e, quindi, inferiore rispetto a quello osservato nella fase di arruolamento. Ogni paziente ha effettuato in media 1,6 visite, 2,2 prestazioni di laboratorio e 0,3 prestazioni diagnostico-strumentali (Tab. II). Le prime tipologie di prestazioni a cui i pazienti hanno fatto un

TABELLA II - Numero medio (deviazione standard) di prestazioni per tipologia e per centro

Centri	Visite			Prestazioni di laboratorio			Prestazioni diagnostiche strumentali			Totali		
	Fase di arruolamento	Fase di follow-up	Totale	Fase di arruolamento	Fase di follow-up	Totale	Fase di arruolamento	Fase di follow-up	Totale	Fase di arruolamento	Fase di follow-up	Totale
Ospedale di Rivoli (TO)	9,2 ($\pm 8,89$)	1,4 ($\pm 0,79$)	10,6 ($\pm 8,92$)	15,0 ($\pm 12,39$)	2,1 ($\pm 1,30$)	17,1 ($\pm 12,45$)	4,8 ($\pm 7,05$)	0,4 ($\pm 0,76$)	5,2 ($\pm 7,23$)	29,0 ($\pm 23,46$)	3,4 ($\pm 1,87$)	32,4 ($\pm 23,37$)
ASST Niguarda (MI)	1,4 ($\pm 0,76$)	1,0 ($\pm 0,58$)	2,4 ($\pm 1,02$)	1,3 ($\pm 0,90$)	1,1 ($\pm 0,57$)	2,4 ($\pm 0,97$)	1,0 ($\pm 1,11$)	0,5 ($\pm 0,84$)	1,5 ($\pm 1,23$)	3,8 ($\pm 1,98$)	2,6 ($\pm 1,36$)	6,4 ($\pm 2,50$)
Policlinico Umberto I (RM)	2,5 ($\pm 1,27$)	2,4 ($\pm 1,30$)	4,9 ($\pm 1,90$)	2,8 ($\pm 2,57$)	3,9 ($\pm 1,21$)	6,7 ($\pm 2,79$)	0,2 ($\pm 1,20$)	0,1 ($\pm 0,82$)	0,3 ($\pm 1,32$)	5,5 ($\pm 4,12$)	6,4 ($\pm 2,53$)	11,9 ($\pm 5,02$)
AOU Federico II (NA)	1,8 ($\pm 0,62$)	1,8 ($\pm 0,62$)	3,6 ($\pm 0,97$)	2,8 ($\pm 0,88$)	1,9 ($\pm 0,64$)	4,8 ($\pm 0,92$)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4,6 ($\pm 0,93$)	3,7 ($\pm 1,07$)	8,3 ($\pm 2,48$)
Totale	4,0 ($\pm 5,82$)	1,6 ($\pm 0,99$)	5,6 ($\pm 5,87$)	5,8 ($\pm 8,86$)	2,2 ($\pm 1,44$)	8,0 ($\pm 9,01$)	1,7 ($\pm 4,31$)	0,3 ($\pm 0,74$)	2,0 ($\pm 4,86$)	11,5 ($\pm 16,78$)	4,0 ($\pm 2,36$)	15,5 ($\pm 16,85$)

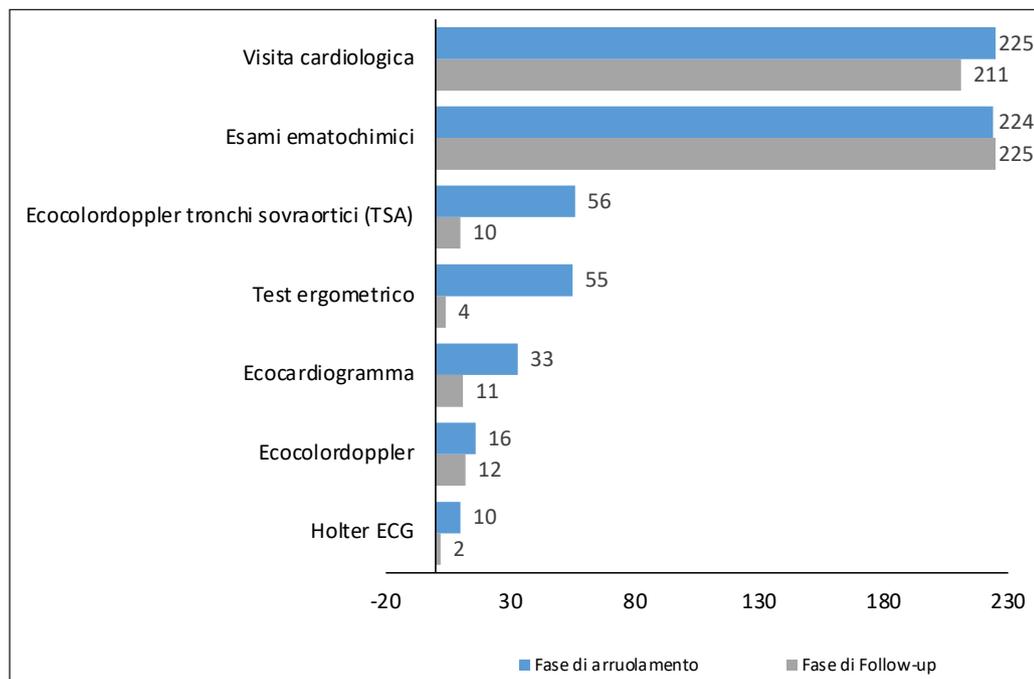


Fig. 1 - Numero di pazienti che hanno ricevuto prestazioni diagnostiche strumentali e di laboratorio (si riportano i casi in cui i pazienti siano > 10)

maggior ricorso durante la fase di follow-up sono nuovamente gli esami ematochimici (93,8%) e la visita cardiologica (79,6%).

L'incidenza delle prestazioni a totale carico del SSN è pari al 55%/59%, rispettivamente nella fase di arruolamento/follow-up, contro il 27%/24% delle prestazioni con compartecipazione e il 18%/17% di prestazioni erogate in regime privato (Fig. 2).

Su questo esistono importanti differenze a livello dei singoli centri. Nell'AOU Policlinico Umberto I è stata erogata una quota molto più elevata di prestazioni a totale carico del SSN (86% e 82% nelle fasi di arruolamento e follow-up rispettivamente) e decisamente inferiore di prestazioni con compartecipazioni alla spesa (4% e 8%). L'incidenza delle prestazioni private è più elevata nell'AOU Federico II di Napoli ma solo nella fase di arruolamento (37%). L'ASST Niguarda di Milano presenta, invece, la quota più elevata (40% e 38%) di prestazioni con compartecipazione alla spesa da parte dei pazienti.

Sia nel campione totale che nei singoli centri, per i pazienti disoccupati si registra in entrambe le fasi un numero di prestazioni a totale carico del SSN maggiore rispetto al valore totale e a quello dei pazienti con altri stati occupazionali, tranne nell'AOU Policlinico Umberto I, in cui la massima incidenza di tali prestazioni è a carico dei pensionati nella fase di follow-up. La maggiore quota di prestazioni private è stata, invece, erogata sia nel campione totale che nei singoli centri e in entrambe le fasi, a pazienti lavoratori autonomi, tranne nell'ASST Niguarda di Milano per quanto riguarda la fase di arruolamento e nell'AOU Policlinico Umberto I per la fase di follow-up.

Il dettaglio per centro, sesso, stato occupazionale, regime di lavoro ed età è riportato nel materiale supplementare (Tabella S1).

Analisi della spesa sostenuta per le prestazioni

Il costo medio delle prestazioni a carico dei pazienti durante l'intero percorso, nella fase di arruolamento e in quella di follow-up, è pari, rispettivamente, a 123, 130 e 104 euro per quelle erogate in regime privato e a 31, 32 e 27 euro per quelle fornite in regime SSN con compartecipazioni alla spesa, con importanti differenze per centro. Nel materiale supplementare (Tab. S2) viene riportato il dato per centro, con distinzione tra visite, prestazioni di diagnostica strumentale ed esami di laboratorio. Sempre nel materiale supplementare, la Tabella S3 riporta il dettaglio del costo medio per le prestazioni più ricorrenti per centro e la Tabella S4 il dettaglio del costo medio per centro, sesso, stato occupazionale, regime di lavoro ed età.

Considerando l'intero percorso, le prestazioni a carico dei pazienti (sia in compartecipazione che in regime privato) dell'ASST Niguarda presentano il costo medio più alto tra i centri considerati (83, 37 e 178 euro). Tali valori possono essere spiegati da un lato dal fatto che tale centro ha reclutato la più alta percentuale di pazienti lavorativamente attivi (lavoratori dipendenti e autonomi) e dall'altro dal fatto che Milano è la città in cui i costi della vita sono più elevati. Di contro, il costo medio più basso di tali prestazioni durante l'intero percorso si osserva per i pazienti reclutati dall'AOU Federico II (23 euro). Questi valori possono essere riconducibili al fatto che in tale centro i pazienti hanno effettuato soltanto visite cardiologiche ed esami ematochimici (prestazioni a bassa complessità).

La spesa media complessiva sostenuta dai pazienti durante l'intero percorso è pari a 463,6 euro, con la spesa per prestazioni SSN con compartecipazione che si attesta in media attorno ai 126,0 euro e quella per prestazioni erogate in regime privato intorno ai 337,6 euro. Nella fase di

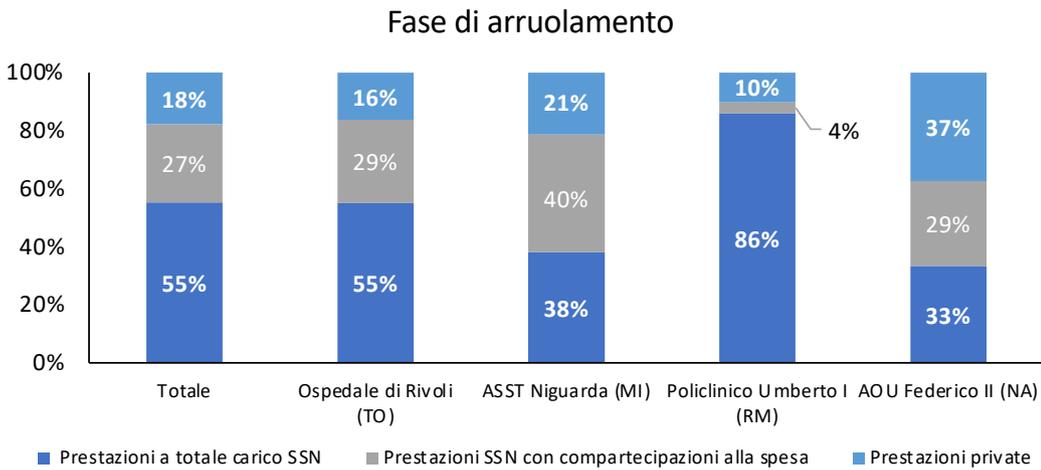
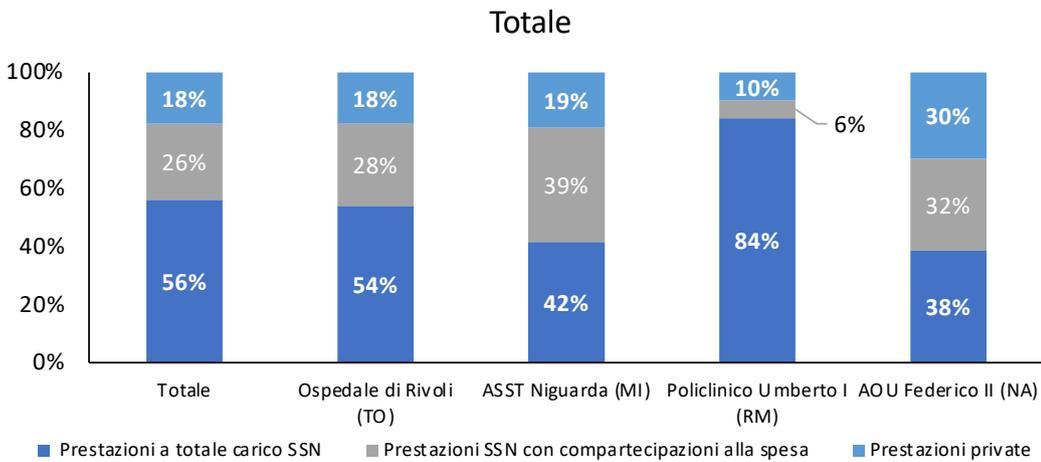
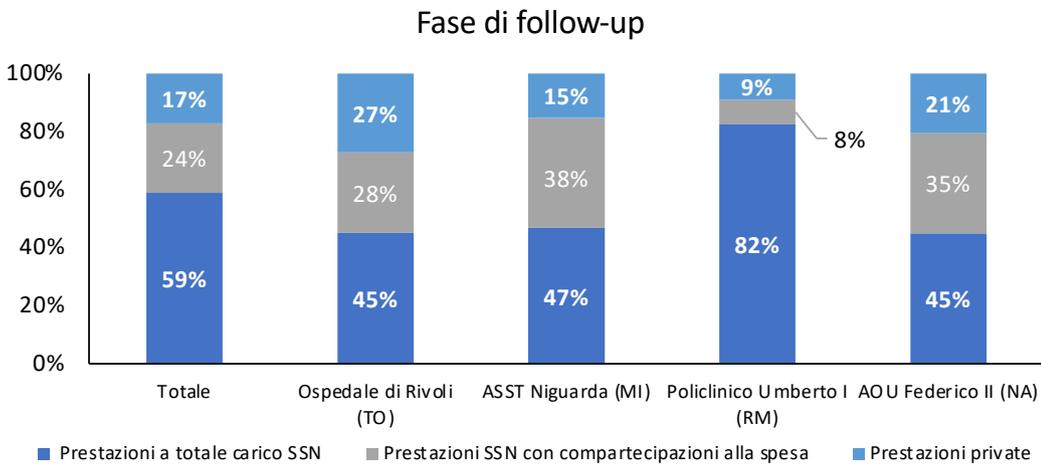


Fig. 2 - Distribuzione delle prestazioni per regime di rimborsabilità.



arruolamento, la spesa complessiva sostenuta mediamente è pari a 366,0 euro (100,5 euro e 265,5 euro rispettivamente per prestazioni SSN con compartecipazione ed erogate in regime privato) (Tab. III e Fig. 3).

Nella successiva fase di follow-up, i valori di spesa sono inferiori sia perché le prestazioni erogate sono di meno sia per il loro costo unitario più basso, legato a una minore

complessità delle prestazioni stesse: 97,6 euro in media per prestazioni a pagamento (25,5 euro in media per prestazioni SSN con compartecipazione e 72,1 euro per prestazioni in regime privato) (Tab. III).

Considerando l'intero percorso, i dati di spesa media complessiva per centro risentono sia della numerosità delle prestazioni erogate sia del differente livello di copertura della

TABELLA III - Spesa media a carico dei pazienti per le prestazioni sanitarie erogate (€)

Centri	Spesa media per prestazioni a pagamento			Spesa media per prestazioni con ticket			Spesa media per prestazioni in regime privato		
	Fase di ar-ruolamento	Fase di follow-up	Totale	Fase di ar-ruolamento	Fase di follow-up	Totale	Fase di ar-ruolamento	Fase di follow-up	Totale
Ospedale di Rivoli (TO)	998,5 (±1.588,82)	172,8 (±130,91)	1.117,3 (±1.631,64)	277,3 (±492,74)	29,8 (±47,70)	307,1 (±508,29)	721,2 (±1.503,32)	143,0 (±118,80)	864,2 (±1.547,21)
ASST Niguarda (MI)	204,5 (±273,22)	104,2 (±154,84)	308,7 (±386,51)	60,2 (±97,59)	33,2 (±44,85)	93,4 (±131,01)	144,3 (±247,10)	71,0 (±136,52)	215,3 (±347,64)
Policlinico Umberto I (RM)	40,9 (±258,62)	51,6 (±159,41)	92,5 (±318,24)	4,0 (±21,43)	10,1 (±28,83)	14,1 (±45,37)	36,9 (±257,50)	41,5 (±141,51)	78,4 (±301,76)
AOU Federico II (NA)	79,5 (±104,90)	37,0 (±52,94)	116,5 (±142,08)	20,0 (±42,75)	26,5 (±49,26)	46,5 (±81,00)	59,5 (±103,81)	10,5 (±14,75)	70,0 (±110,00)
Totale	366,0 (±953,04)	97,6 (±143,59)	463,6 (±1.010,31)	100,5 (±289,86)	25,5 (±44,22)	126,0 (±304,65)	265,5 (±867,01)	72,1 (±126,93)	337,6 (±917,08)

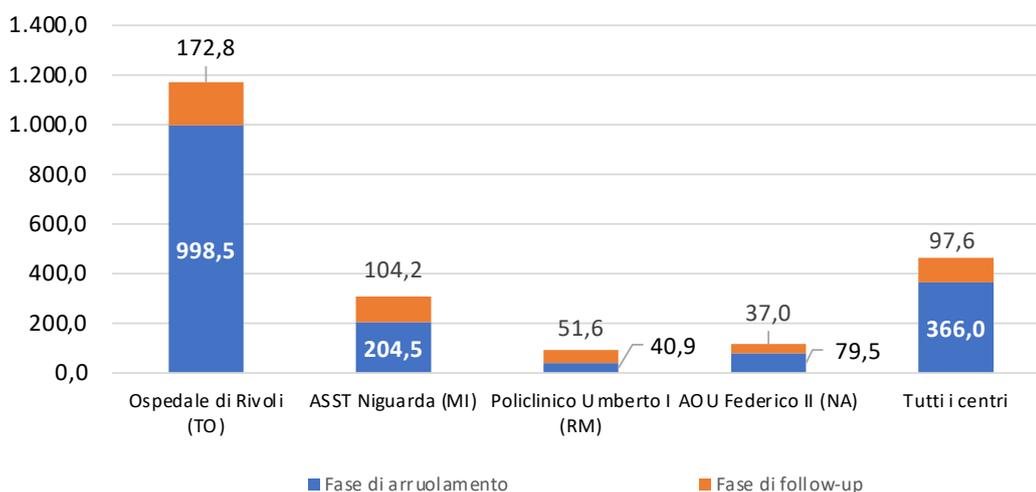


Fig. 3 - Spesa media sostenuta dal paziente per prestazioni sanitarie per centro (€).

spesa da parte del SSN: nell'AOU Policlinico Umberto I la spesa totale per paziente reclutato è più bassa (92,5 euro) rispetto agli altri centri, in quanto gran parte dei pazienti è esente da compartecipazioni alla spesa. Il valore molto più elevato dell'Ospedale di Rivoli (1.171,3 euro) è motivato dalla maggiore numerosità delle prestazioni.

La spesa media complessiva a carico dei pazienti è maggiore per quelli di sesso maschile, visto il maggior numero di prestazioni erogate a tali pazienti (574,4 contro i 245,8 euro della popolazione femminile).

Guardando allo stato occupazionale del campione, la spesa media complessiva risulta più elevata per i pazienti lavoratori autonomi e pensionati (578,8 e 555,8 euro, rispettivamente); quella sostenuta dai pazienti disoccupati è, invece, la più bassa (33,8 euro).

Infine, i pazienti con età maggiore di 70 anni presentano la spesa media complessiva più elevata (686,9 euro) rispetto ai pazienti con età compresa tra 60 e 70 anni e a quelli con età inferiore a 60 anni (423,0 e 292,6 euro, rispettivamente).

Il dettaglio per centro, sesso, stato occupazionale, regime di lavoro ed età è riportato nel materiale supplementare (Tab. S5).

Costi diretti non sanitari e costi collegati alla perdita di produttività

Oltre ai costi per le prestazioni effettuate, sono state rilevate le informazioni relative al tempo impiegato per recarsi alla visita e per effettuare un esame e la spesa sostenuta per spostamento, vitto ed eventuale alloggio.

Oltre l'80% del campione totale ha dichiarato di impiegare 2-3 ore per effettuare una prestazione, in caso sia di visita (83%) sia di esame di laboratorio (93%). Le prestazioni di laboratorio non vengono effettuate assieme alle visite nel 98% dei casi.

Il tempo perso dai lavoratori dipendenti per svolgere le prestazioni viene considerato come permesso retribuito dal 36% del campione, mentre la restante parte utilizza il tempo a disposizione al di fuori dell'orario di lavoro (32%) o come permesso non retribuito (19%) o ferie (13%). La maggior parte dei pazienti del campione in studio (67%) si reca autonomamente a svolgere le prestazioni sanitarie. In caso di presenza di un accompagnatore, nel 63% dei casi si tratta del coniuge/convivente/partner e nel 40% dei casi è un pensionato, in linea con l'età media del campione. La distanza

media percorsa dai pazienti per svolgere la visita in cui sono stati reclutati per questo studio è pari a 26,5 km, che, nella maggior parte dei casi (83%), è coperta utilizzando un'auto propria con una spesa media di 11,2 euro. Pochi pazienti hanno consumato pasti fuori casa (5%) e solo 2 (1%) hanno pernottato fuori dalla propria abitazione per sottoporsi alla visita durante la quale sono stati reclutati in questo studio, ma sono stati ospitati gratuitamente.

Costi totali

La Tabella IV illustra i dati di costo medio per prestazione (diretti sanitari, diretti non sanitari e indiretti). Con riferimento ai costi indiretti, l'Ospedale di Rivoli evidenzia il costo medio più basso, in quanto presenta la percentuale maggiore di pazienti pensionati, per cui la perdita di produttività è nulla. L'AOU Federico II presenta il valore più elevato in quanto minore è l'incidenza di pensionati. Tra i costi diretti non sanitari è l'ASST Niguarda a presentare il dato più alto, a causa delle maggiori distanze percorse dai pazienti e del valore più elevato di spesa sostenuta per il viaggio, il pasto e il pernottamento.

Complessivamente la spesa media sostenuta dai pazienti è pari a 926,2 euro, di cui il 50% è attribuibile ai costi diretti sanitari (463,6 euro per costi diretti sanitari, di cui 126,0 e 337,6 euro per prestazioni con compartecipazione alla spesa e in regime privato, rispettivamente) e la restante metà, invece, è imputabile ai costi diretti non sanitari e a quelli collegati alla perdita di produttività del paziente e/o del caregiver (136,7 e 325,9 euro, rispettivamente) (Fig. 4).

Discussione e conclusioni

Il presente studio ha analizzato il costo a carico dei pazienti per ottenere l'eleggibilità al trattamento con farmaci inibitori del PCSK9 e al successivo follow-up, mettendo in evidenza

TABELLA IV - Costo medio per prestazione (diretto sanitario, non sanitario, indiretto) (€)

Centri	Costo medio diretto sanitario	Costo medio diretto non sanitario	Costo medio indiretto
Ospedale di Rivoli (TO)	35,7	5,0	17,3
Policlinico Umberto I (RM)	7,8	10,9	25,3
ASST Niguarda (MI)	48,3	24,2	25,7
AOU Federico II (NA)	14,1	9,8	29,2
Totale	29,8	8,8	21,0

come tale percorso presenti non solo un'elevata complessità, ma anche un costo importante per il paziente: il costo medio complessivo, rilevato su 240 pazienti in 4 centri, risulta pari a 926,2 euro, di cui 463,6 euro per costi diretti sanitari (50%), 136,7 euro per costi diretti non sanitari (15%) e 325,9 euro per costi collegati alla perdita di produttività del paziente e/o del caregiver (35%).

I costi generati dalle prestazioni necessarie a verificare l'eleggibilità al trattamento risultano maggiori rispetto a quelli annui prodotti dalla fase di follow-up. La differenza è motivata da numeri molto diversi sul volume di prestazioni erogate, ma anche su un mix di prestazioni mediamente più costose nella fase di arruolamento. Minore è l'effetto della diversa incidenza delle prestazioni parzialmente o totalmente a carico del paziente (45% e 41% nella fase antecedente al trattamento e di follow-up, rispettivamente).

Un'ulteriore interessante evidenza è l'importante variabilità dei costi tra i diversi centri in cui i pazienti sono stati

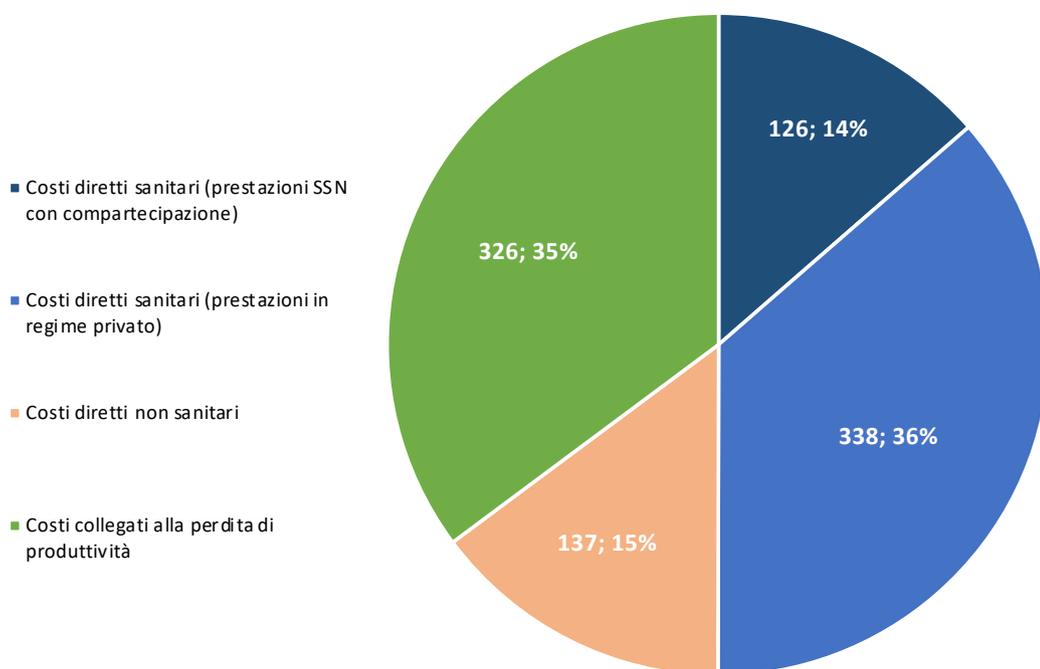


Fig. 4 - Spesa media sostenuta dal paziente per voci di costo (€).

reclutati. Queste differenze sono generate soprattutto dalla diversa numerosità delle prestazioni, in particolare nella fase di arruolamento, con un centro (Rivoli) che presenta un numero medio di prestazioni decisamente maggiore. Si riscontrano però importanti differenze anche sul grado di copertura delle prestazioni erogate da parte del SSN e sul costo unitario dichiarato dai pazienti.

L'analisi dei costi per tipologia di pazienti mostra in generale un maggiore costo diretto per prestazioni sanitarie per la popolazione maschile e i pazienti anziani. Anche in questo caso le differenze sul numero di prestazioni sembra essere il più importante fattore causale.

Non esistono, come già specificato, studi che abbiano affrontato lo stesso tema in Italia o in altri paesi, essendo le principali evidenze focalizzate o sulla costo-efficacia dei farmaci (4,5) o sulle compartecipazioni alla spesa per farmaci nei sistemi sanitari in cui queste sono previste, come quello degli Stati Uniti (4). Gli studi di costo-efficacia si focalizzano principalmente, per il lato dei costi, su quelli dei farmaci e su quelli evitati per effetto della riduzione degli eventi associati all'ipercolesterolemia. Non è quindi possibile effettuare confronti con altri studi in letteratura.

Lo studio presenta essenzialmente due limiti. Il primo è rappresentato dall'utilizzo di informazioni provenienti dal paziente, potenzialmente affette da un livello differente di precisione nella risposta (*recall bias*). Come si è specificato sopra, però, le prestazioni sono erogate in modo relativamente regolare e le risposte dei pazienti sono risultate sostanzialmente plausibili, anche se le differenze tra i centri sono davvero importanti in termini sia di numerosità delle prestazioni sia del relativo finanziamento sia, per alcune prestazioni, del costo unitario (in particolare, per le prestazioni totalmente a pagamento). Lo studio, poi, essendo finalizzato a rilevare i costi a carico del paziente (come parte di un più ampio progetto di rilevazione dei costi e delle preferenze dei pazienti rispetto a scenari alternativi di modifica del percorso di valutazione dell'eleggibilità al trattamento e del follow-up, come sopra specificato), non fornisce una stima del costo pieno delle prestazioni sanitarie, in quanto la quota a parziale o a totale carico del SSN non è stata rilevata. Vengono però fornite delle interessanti evidenze sul grado di copertura delle prestazioni sanitarie (nullo, parziale, totale) che risulta non particolarmente elevato (55% per la fase di arruolamento e 59% per la fase di follow-up considerando le prestazioni a totale carico del SSN) e molto variabile da centro a centro.

In conclusione, si può affermare che il *burden* economico a carico del paziente del percorso di accesso al trattamento con farmaci inibitori del PCSK9 e del follow-up annuale è significativo ed è ascrivibile in massima parte alla spesa sostenuta per la valutazione dell'eleggibilità dei pazienti per il trattamento con tali terapie. Tale dato rappresenta un ulteriore elemento di riflessione rispetto all'opportunità di semplificare il percorso, almeno nella fase di eleggibilità al trattamento, esigenza che i precedenti studi basati sulla raccolta di opinione e finalizzati a esprimere un consenso hanno già messo in evidenza. Ovviamente, la semplificazione del percorso non deve essere realizzata a spese dell'appropriatezza prescrittiva, che richiede comunque un'attenta valutazione

della popolazione eleggibile al trattamento, e del monitoraggio successivo al trattamento.

Acknowledgements

La presente ricerca è stata svolta in collaborazione con 4 centri: ASL Torino 3 (Ospedale di Rivoli); ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma; Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II, Napoli. Si ringraziano, per le rispettive aziende sanitarie, il Dottor Dario Celentani, la Dottoressa Piera Angelica Merlini, il Dottor Marcello Arca e il Dottor Pasquale Perrone Filardi.

Clinical Trial Protocol Number when submitting a Clinical Trial Protocol

Non si tratta di un trial ma di uno studio osservazionale. Il codice del protocollo è PRIOR PCSK9 (PReference InhibitOR PCSK9): Preferenze dei pazienti sui percorsi per farmaci inibitori del PCSK9 e costi relativi a tale percorso a carico del paziente: uno studio osservazionale trasversale.

Disclosures

Ethical approval committee statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the four healthcare organizations involved (Ospedale di Rivoli – protocol number 13/2020; ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – protocol number 357-24062020; Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I – protocol number 179/2020; Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II – protocol number 135/20).

Informed consent statement: Written informed consent was obtained from all patients involved in the study (Supplementary Appendix).

Conflict of interest: The Authors declare no potential conflict of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Financial support: The Centre for Research on Health and Social Care Management (CERGAS) – SDA Bocconi received an unconditional grant from MA Provider to conduct this research.

Bibliografia

1. AIFA. (CTS) – Ordine del Giorno 47 della Riunione Straordinaria del 24 maggio 2021 (Accessed April 22, 2022) [Online](#)
2. Cortese B, Di Palma G, Lettieri C, Musumeci G. Inibitori di PCSK9: il difficile connubio fra evidenze scientifiche e limitazioni regolatorie. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(2):77-80. [PubMed](#)
3. Jommi C, Cavazza M. Management of patients eligible to PCSK-9 Inhibitors: economic impact and reform proposals. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019;6:1-12. [CrossRef](#)
4. Kaufman TM, Warden BA, Minnier J, et al. Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circ Res*. 2019;124(1):32-37. [CrossRef PubMed](#)
5. Bagepally BS, Sasidharan A. Incremental net benefit of lipid-lowering therapy with PCSK9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of cost-utility studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(3):351-363. [CrossRef PubMed](#)
6. Lohr S. *Sampling: Design and Analysis*. 2nd ed. Brooks/Cole; 2010.
7. Banca d'Italia Indagine sui bilanci delle famiglie italiane nell'anno 2016 (Accessed March 03, 2022) ([Online](#)).
8. ISTAT – Prezzi al consumo 2020 (Accessed March 03, 2022) ([Online](#)).

Cost-benefit analysis of ALK diagnosis vs. non-diagnosis in patients with advanced non–small cell lung cancer in Spain

Margarita Majem¹, Rosa Álvarez², Ana Laura Ortega³, Lucía Ruiz de Alda⁴, Rocío Gordo⁴, J Francisco García⁴, Yoana Ivanova-Markova⁵, Almudena González-Domínguez⁵, Raquel Sánchez San Cristóbal⁵, Federico Rojo⁶

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona - Spain

²Hospital Gregorio Marañón, Madrid - Spain

³Hospital Universitario de Jaén, Jaén - Spain

⁴Roche Farma, Madrid - Spain

⁵Weber, Madrid - Spain

⁶Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid - Spain

ABSTRACT

Introduction: In recent years, target therapies to specific molecular alterations in advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) have been identified and have shown superior efficacy compared to non-targeted treatments. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) is one of the therapeutic targets; nevertheless, ALK diagnosis is not performed in all NSCLC patients in Spain. The objective of this study is to estimate in monetary terms the benefit for the Spanish society of ALK diagnosis in advanced NSCLC patients.

Methods: A cost-benefit analysis of ALK diagnosis vs. non-diagnosis in advanced NSCLC patients was carried out from the Spanish social perspective, with a time horizon of 5 years. Costs, benefits and the cost-benefit ratio were measured. The analysis has considered the overall survival in advanced NSCLC patients treated with the ALK-tyrosine kinase inhibitor (TKI) alectinib. The natural history of NSCLC was simulated using a Markov model. A 3% discount rate was applied to both costs and benefits. The result was tested using a deterministic sensitivity analysis.

Results: The cost of ALK diagnosis vs. non-diagnosis in the base case would be €10.19 million, generating benefits of €11.71 million. The cost-benefit ratio would be €1.15. In the sensitivity analysis, the cost-benefit ratio could range from €0.89 to €2.10.

Conclusions: The results justify the universal application of ALK diagnosis in advanced NSCLC, which generates a benefit for Spanish society that outweighs its costs and allows optimal treatment with targeted therapies for these patients.

Keywords: ALK, Cost-benefit, Cost-effectiveness, Economic evaluation, Lung cancer, Non–small cell lung cancer

Introduction

Lung cancer (LC) is the most diagnosed cancer worldwide, with more than 2 million new cases in 2018, being the leading cause of death from malignancy (1). In Spain, LC is the fourth most diagnosed cancer, with an estimated incidence

of 29,549 new cases in 2021. Due to its high mortality, its 5-year prevalence is low (35,815 patients in 2020) (2). Despite latest therapeutic advances, more than half of LC diagnosed patients die within 1 year of diagnosis and the 5-year survival is approximately 18% (3). Non–small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all LC (4).

Several molecular alterations have been identified in NSCLC, including rearrangements in the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene, which are present in about 5% of NSCLC (5). More than 40% of ALK-positive (ALK+) patients have brain metastasis (BM) at diagnosis, presenting a worse prognosis (6).

In patients with advanced NSCLC, targeted therapies based on driver genes improve survival (7). ALK-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as alectinib, crizotinib, ceritinib, brigatinib and lorlatinib have been developed and authorized for the treatment of ALK+ NSCLC patients (8).

Received: July 4, 2022

Accepted: August 4, 2022

Published online: September 12, 2022

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Almudena González-Domínguez

Calle Moreto, 17, 5^o Dcha.

28014 Madrid - Spain

almudena.gonzalez@weber.org.es



Treatment with ALK-TKIs relies on needs to perform a previous diagnostic test on NSCLC patients. From biopsy or cytological samples, the diagnostic test can identify various genetic alterations, including ALK rearrangements (9).

Therefore, in order to evaluate the efficiency of ALK diagnosis, the aim of this study was to estimate, in monetary terms, the benefit for the Spanish society of the ALK diagnosis in NSCLC patients vs. non-diagnosis.

Methods

A cost-benefit analysis (CBA) was carried out from the Spanish social perspective, with a 5-year time horizon and a 3% discount rate (10). To calculate the cost-benefit ratio, the benefit of ALK diagnosis in NSCLC patients was compared with non-diagnosis of ALK, regarding the additional cost of performing it.

According to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the European Society of Medical Oncology (ESMO) clinical practice guidelines published at the time of this analysis, alectinib is the preferred first-line treatment option for advanced ALK+ NSCLC patients. Therefore, it was assumed that these patients would be treated with alectinib. For non-diagnosed patients, it was assumed that they would be treated with chemotherapy and/or immunotherapy, which is the standard treatment in patients with unknown driver mutations (11,12).

The natural history of the disease was simulated using a Markov model based on three health states (stable, progression and death), with 6-month cycles (Fig. 1). The model starts with patients in stable state, every 6 months the patient state was reviewed to allocate the corresponding costs and benefits. States were modeled according to the alectinib survival curves of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), the non-diagnosed patient's survival curves and the mortality risk in the general population by sex and age.

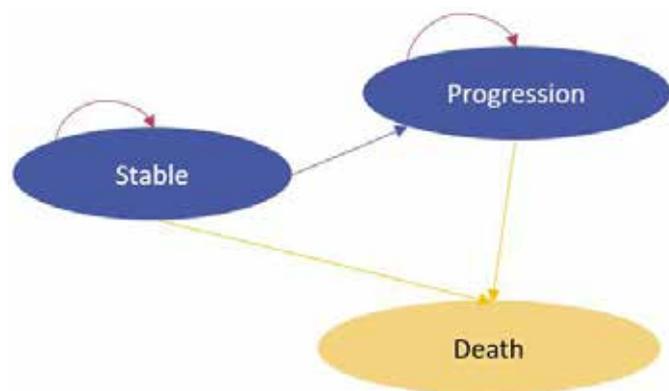


Fig. 1 - Markov model health states.

Data sources

Epidemiology data, survival rates, healthcare resource use, utilities, productivity and formal and informal care were obtained from a literature review, including national and international references (the latter were used whenever national

data were not available). Databases consulted are included in Supplementary material (Supplementary Table S1). All extracted data were contrasted and validated by an expert group (a pathologist and three oncologists). To complete the necessary information about follow-up visits, medication, adverse events (AEs), disease progression and impact of ALK diagnosis on the different areas of patients' lives, three telephone interviews were conducted with patients.

Furthermore, to quantify the tangible and intangible benefits, patients' experience was considered, performing a focus group with seven patients and one caregiver in 2020.

Population

The candidate population (Fig. 2) for ALK diagnosis (7,724 patients) includes 28,833 patients diagnosed with LC in Spain in 2020 (13), with NSCLC (85%) (4) in stage IV (54.5%) (14), non-squamous (66.9%) and squamous (33.1%) (15) who have never smoked (16%) (16), and were tested for ALK (80.1%) (17). The target population (263 patients) was the subset of the candidate population for ALK diagnosis who obtained an ALK+ result (3.4%) in a molecular diagnostic test (17). The identification of ALK rearrangement allows the administration of personalized therapies that encompasses the strategy of matching this molecular subtype with effective targeted therapies, such as alectinib. The average age of ALK+ patients considered at diagnosis was 61 years, 40.6% were men, and 42.11% presented BM at diagnosis (Tab. I) (14).

The last updated median PFS in advanced ALK+ NSCLC patients treated with alectinib with and without BM in the ALEX trial was 25.4 and 38.6 months, respectively (6), and the last reported OS analysis of patients treated with alectinib is shown in Supplementary Table S2 (6). The median PFS and OS data of patients without molecular diagnosis have been estimated based on the median survival of patients treated with alectinib (6) and the hazard ratio (HR) of alectinib vs. chemotherapy estimated in a meta-analysis of ALK+ NSCLC patients (PFS HR: 0.23 [0.17; 0.030]; OS HR: 0.57 [0.39; 0.83]) (Tab. I and Supplementary Table S2) (18). The survival probability by age in the general population was estimated from all-cause mortality rates in the general population (Supplementary Table S3).

Cost and resource use

Costs were expressed in €2020, including direct healthcare costs (DHCs), direct non-healthcare costs (DNHCs) and indirect costs (ICs). Unit healthcare costs were the median value of the unit costs for each autonomous community in Spain (Median of the costs of the Official Gazettes of the Autonomous Communities, 2020). All prices corresponding to previous years were updated, using the general consumer price index (CPI) or medicines CPI (19).

DHCs included molecular diagnosis, imaging tests, drugs and their administration, palliative care, management of AEs and resources use. The diagnosis care process is shown in Supplementary Figure S1. It has been considered that ALK diagnosis was performed in parallel with LC diagnosis. The difference between groups was the re-biopsy when there was not

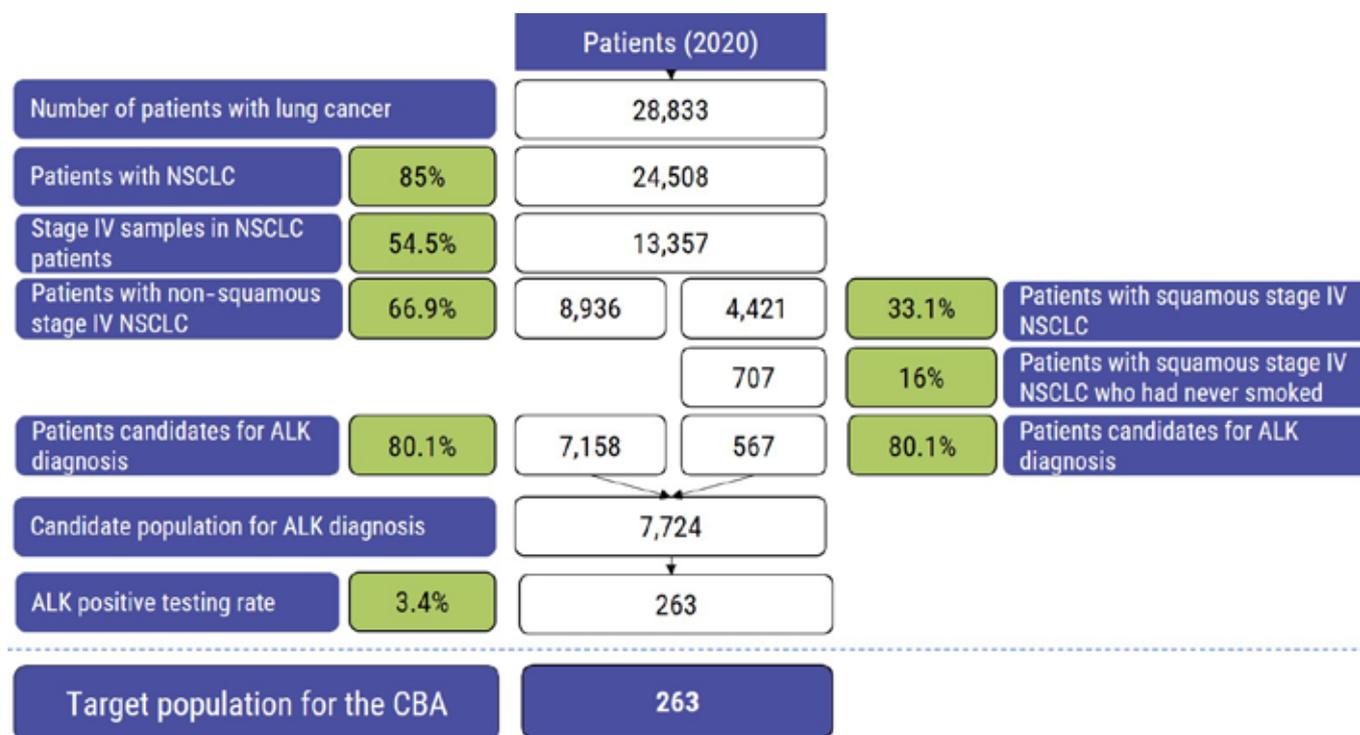


Fig. 2 - Diagram of the target population for cost-benefit analysis (4,13-17). ALK = anaplastic lymphoma kinase; CBA = cost-benefit analysis; NSCLC = non-small cell lung cancer.

TABLE I - Epidemiology, median progression-free survival and patient characteristics

	Data inputs	References
<i>Epidemiology of ALK-positive NSCLC</i>		
ALK+ NSCLC incidence (n)	263	(4,13-17)
<i>Progression-free survival</i>		
Median PFS in ALK diagnosed patients with BM (months)	25.4	(6)
Median PFS in ALK diagnosed patients without BM (months)	38.6	(6)
Median PFS in ALK non-diagnosed patients with BM (months)	5.8	(6,18)
Median PFS in ALK non-diagnosed patients without BM (months)	8.9	(6,18)
<i>Patient characteristics</i>		
Male (%)	40.6	(14)
Mean age at diagnosis (years)	61	(14)
Mean weight (kg)	71.08	(14,51)
Body surface (m ²)	1.79	(14,51)
Creatinine level (mg/dL)	0.7	(52)
BM at diagnosis (%)	42.11	(6)

ALK = anaplastic lymphoma kinase; BM = brain metastasis; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival.

enough tissue (77.1% of the invalid tests) (20), and also a first visit to the medical oncologist in the ALK diagnosis arm (21). The average cost of the ALK diagnosis test (€137.30), the cost of a consultation with the oncologist (€159.28), as well as the re-biopsy cost (€186.79) (Supplementary Tables S4 and S5) were also included in the ALK diagnosed arm.

The cost of ALK diagnosis test is applied to all the candidate population (7,724 patients), not just to the target population (263 patients). However, for the target population, resource use is different between ALK diagnosed and non-diagnosed patients, and depending on whether or not patients have BM (Supplementary Table S6). The unit DHCs are shown in Supplementary Table S5. The average annual cost for the ALK diagnosis arm was €4,907.72 per patient without BM and €15,054.61 per patient with BM. In the non-diagnosed ALK arm, costs were €4,625.11 and €14,605.79, respectively. In patients with BM, the costs related to neurosurgery (a neurosurgery consultation and hospitalization due to neurosurgery) were considered (€279.08). These costs are assumed only when performed (first 6 months).

The recommended drugs for the treatment of advanced NSCLC by ESMO guidelines and their market shares have been considered (Supplementary Table S7) (12). The respective dosages were obtained from the summary of product characteristics, the clinical trials submitted for the marketing authorization of the drug indication of interest, the ESMO Clinical Practice Guide (12) or the Therapeutic Positioning Guidelines of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) (Supplementary Table S8) (21). Drug costs were calculated using the list price (22), including Royal Decree Law

8/2010 deduction rate (23) and a 4% of the value-added tax (VAT) entitled for Spain (Supplementary Table S9). For intravenous drugs, the analysis also considered the cost of administration time for each drug in the day hospital (Supplementary Table S5). The administration time required is shown in Supplementary Table S10. The costs of treating AEs were also included, taking into account the different frequency and number of grade 1-2 and 3-4 AEs per year between the ALK diagnosed patients treated with alectinib and the non-diagnosed patients treated with chemotherapy and/or immunotherapy (Supplementary Table S11). The average unit cost of treating each AEs is shown in Supplementary Table S12.

The model also included the cost of palliative care. About 93.3% of patients received follow-up from primary care (PC) and 6.7% were assisted by a palliative home care team (24). The mean number of consultations required per week was 0.88, 0.38, 0.38 and 0.93 in home palliative care, PC physicians, PC nurses and nurse phone consultations, respectively (25). Supplementary Table S5 shows their unit costs. The drugs used in the palliative care phase were also considered (Supplementary Tables S13 and S14).

DNHCS included formal care (professional care financed by private or public funds), informal care (non-remunerated care from relatives/friends) and travel costs. About 0.50% of ALK diagnosed patients and 9.4% of non-diagnosed patients had a formal caregiver (26). Patients distinguished between informal care needs in the emotional sphere (support to face feelings such as fear, uncertainty, sadness, etc.) and in the functional sphere (help with limitations that affect functional activity and autonomy) (27). About 96.6% of patients, regardless of whether they were diagnosed or not, indicated that they had an informal caregiver related to the emotional sphere. However, no cost was assumed for that sphere. About 20% of diagnosed patients and 48.5% of non-diagnosed patients indicated that they had an informal caregiver in relation to the functional sphere (27). Based on interviews with patients, 2 hours of informal care was estimated in diagnosed patients. Based on published literature, 19.2 hours of informal care was used in non-diagnosed patients (28). A cost of €7.43/hour was assumed (minimum hourly wage for domestic workers) (29).

Traveling for follow-up visits, tests' performance and day hospital for intravenous drugs administration implied a cost for patients, which amounts to €17.25 per trip (assuming an average 25 km/trip) (19,30-34). The number of day hospital visits for intravenous treatment administration was estimated depending on the type of treatment.

ICs included productivity loss (PL) due to attending consultations, performing tests and intravenous drug administration. The activity rate and the average salary of the general population were considered (Supplementary Table S15). The percentage of patients on sick leave at the time of diagnosis was 96.90% (35), assuming that 19% of the diagnosed patients would return to work after 4.5 months (36) and 11.20% of the non-diagnosed patients would return to work after 9 months (35). Based on this, the percentage of patients with NSCLC who work throughout the time horizon was estimated (Supplementary Table S16). It was assumed that, as the disease progresses, the percentage of patients on sick leave will increase. Based

on the information obtained from the focus group and the patients' interviews, a 1.5-hour PL was assumed for each test performed or visit to the hospital, including the traveling time and the time that they remained in the hospital. A PL was also assumed for visits to the day hospital to receive an intravenous treatment (Supplementary Table S10).

Benefits

The benefits in a CBA can be positive, negative, tangible, and intangible. To quantify intangible benefits, financial proxies (approximate value of something that does not have a specific market value) were used. Throughout the analysis, different benefits were detected related to: stigmatization and guilt of patients after diagnosis, quality of life (QoL) of patients and caregivers, impact of AEs in patients' lives, time spent with the family and PL due to sick leave or premature death.

Patients with LC experience feelings of guilt and shame at the time of diagnosis (34.20%) (27,37). Based on the focus group and patients' interviews, it was assumed that ALK diagnosis reduced this feeling by 75%. To quantify this benefit, it was assumed that patients suffering from these problems would need four visits to the psycho-oncologist after the diagnosis (in the first 6 months of the analysis).

The QoL loss associated with disease progression or death was estimated by utility loss as the disease progresses, which occurs earlier in the non-diagnosed patients (Supplementary Table S17). The economic proxy used was the cost-effectiveness threshold (cost per quality-adjusted life year [QALY] gained) recommended in Spain (€25,000) (38,39). After disease progression, patients who continued with active treatment (90% of diagnosed patients and 86.67% of non-diagnosed patients) lost 0.089 annual utilities, while patients who attended palliative care (10% of diagnosed and 13.33% of non-diagnosed patients) lost 0.344 annual utilities (40,41). Due to NSCLC mortality, both diagnosed and non-diagnosed patients lost an annual utility of 0.814 (40).

AEs, apart from generating a DHCs for their treatment, had an impact on different areas of patients' lives: physical condition, self-care, autonomy, daily activities, leisure area, family and couple relationships, work environment, emotional sphere and care needs. These areas, as well as the percentage of patients affected, were identified through the focus group and patient interviews (Supplementary Table S18). According to the expert group, the impact of nausea and vomiting was considered only during the time of occurrence (3.5 days). Financial proxies used to quantify these impacts are shown in Supplementary Table S19.

Spending time with family has been recorded as a very important factor for cancer patients. Therefore, the time that patients who die are no longer with their family was quantified. In order to quantify this benefit, the analysis takes into account the minutes per day that couples spend doing activities together (42), which were quantified with a financial proxy (Supplementary Table S20).

Informal caregivers suffer an additional burden. After progression of the patients' disease, there are changes in their

treatment and worsening in their general condition. Therefore, informal caregivers have to spend more hours caring for these patients. Their mental and physical health worsens (43-45), as well as their social life (45). The benefits shown in Supplementary Table S21 were assumed per patient in disease progression with informal caregivers (96% had a caregiver in the emotional sphere in both groups and 20% and 48.5% of diagnosed and non-diagnosed patients had a caregiver in the functional sphere, respectively) (27). For the emotional sphere, the impact on mental and social health was included, and for the functional sphere the impact on health was included.

Finally, for those patients who were working at baseline, the PL due to disease progression or death was quantified as the lost wages (Supplementary Table S15).

Deterministic sensitivity analysis

A sensitivity analysis was carried out on the most relevant variables: 1) discount rate (0%; 5%); 2) price of ALK

diagnosis tests ($\pm 20\%$); 3) HR of alectinib OS vs. chemotherapy OS (0.39; 0.83); 4) HR of alectinib PFS vs. chemotherapy PFS (0.17; 0.30); 5) cost per QALY gained (€22,000; €60,000); and 6) $\pm 20\%$ of the official rates of the autonomous communities in Spain.

Results

The cost results and the monetized benefits analyzed for diagnosed and non-diagnosed patients are detailed in Table II. The administration cost, the DHCs of treating AEs and the cost of formal and informal care were lower in the diagnosed patients' arm, generating savings of €161,145, €625,958 and €1,111,823, respectively. Of the remaining additional costs, those that most affected the total cost were the anticancer drugs (67.74%), the follow-up (22.57%) and the ALK diagnosis (9.20%). The cost of traveling (visits, test and drug administration) and ICs had almost no effect in the total cost (Fig. 3A).

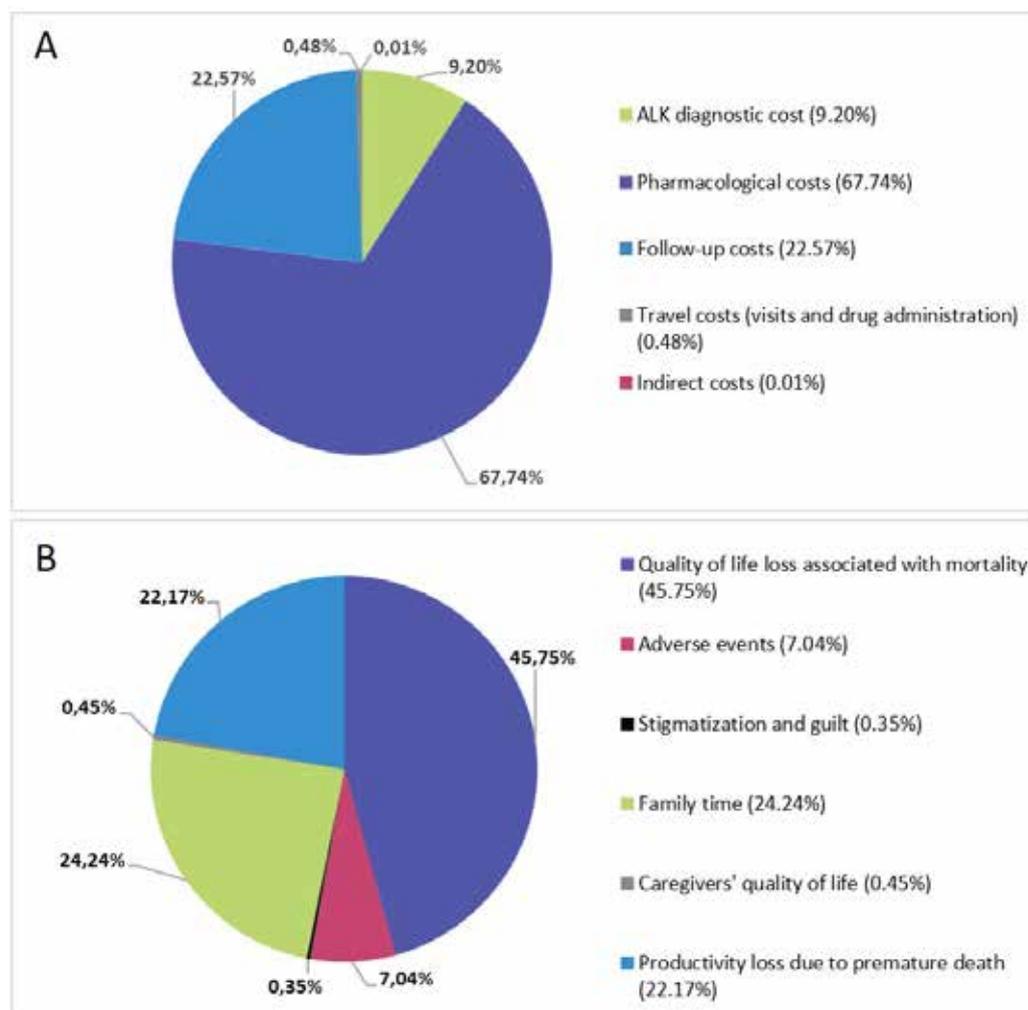


Fig. 3 - Distribution of additional costs (A) and benefits (B). ALK = anaplastic lymphoma kinase.



TABLE II - Costs and benefits for ALK diagnosed and ALK non-diagnosed patients with NSCLC

	Diagnosed patients	Non-diagnosed patients	Difference
Costs			
ALK diagnosis	€1,111,783	€0	€1,111,783
Drugs	€50,792,934	€42,602,890	€8,190,044
Drug administration	€104,629	€265,774	-€161,145
Follow-up resources	€8,344,028	€5,615,785	€2,728,243
Treating adverse events	€374,265	€1,000,223	-€625,958
Formal care	€18,004	€42,931	-€24,927
Informal care	€745,014	€1,831,910	-€1,086,896
Traveling (visits and administration)	€422,944	€364,589	€58,355
Productivity loss due to attendance visits and follow-up tests	€7,184	€6,419	€766
Total costs	€61,920,785	€51,730,521	€10,190,265
Benefits			
Stigmatization and guilt	-€17,686	-€63,540	€45,854
QoL loss associated with progression	-€513,869	-€469,177	-€44,692
QoL loss associated with mortality	-€8,174,452	-€14,183,585	€6,009,133
Adverse events	-€456,325	-€1,381,624	€925,299
Time to spend with the family	-€4,214,901	-€7,399,309	€3,184,408
QoL of caregivers	-€345,122	-€404,806	€59,684
Productivity loss due to sick leave	-€6,880,171	-€5,500,661	-€1,379,510
Productivity loss due to premature death	-€3,115,468	-€6,027,573	€2,912,105
Total benefits	-€2,371,799	-€35,430,276	€11,712,282
Cost-benefit ratio			€1.15

ALK = anaplastic lymphoma kinase; NSCLC = non-small cell lung cancer; QoL = quality of life.

The benefits related to utility loss associated with disease progression and the PL due to sick leaves were lower in the diagnosed patients' arm than in the non-diagnosed arm (€44,692 and €1,379,510, respectively). Regarding the other benefits observed, the one that had the biggest impact was related to utility losses associated with mortality (45.75%) because the ALK diagnosed patients had a higher OS than the non-diagnosed patients (Fig. 3B). The next most important benefit was related to the PL due to premature death. Time spent with the family also had an important contribution (24.24%).

A cost increase of €10.19 million was obtained in the ALK diagnosed arm compared to the ALK non-diagnostic arm, which would generate benefits of €11.71 million. The cost-benefit ratio was €1.15.

Sensitivity analysis results

The results of the sensitivity analysis are shown in Figure 4. The most relevant parameters were the variations in OS (-13.58%; 82.78%) and PFS (-22.37%; 71.07%), as well as the cost per QALY gained (-6.11%; 71.29%). A total of

83% of the sensitivity analysis performed showed that the implementation of ALK diagnosis in NSCLC patients is cost-beneficial for society, demonstrating the robustness of the result obtained in the base case. This result could increase by 82.78% and reach a cost-benefit of €2.10.

Discussion

To our knowledge, this is the first study that has determined the CBA of ALK diagnosis in NSCLC patients. Until now, the economic evaluation of biomarker diagnosis in NSCLC has been studied only in terms of cost-effectiveness without showing a complete overview of their impact on patients' lives and their informal caregivers (46). Furthermore, this is the first economic evaluation that includes intangible patient outcomes such as the stigmatization, the time that they lost with their families or the consequences that AEs have in all aspects of their daily life (self-care, autonomy, etc.).

Cost-effectiveness is a very common criterion by which to evaluate healthcare interventions. It compares costs with outcomes (effectiveness) in a long-term analysis. On the

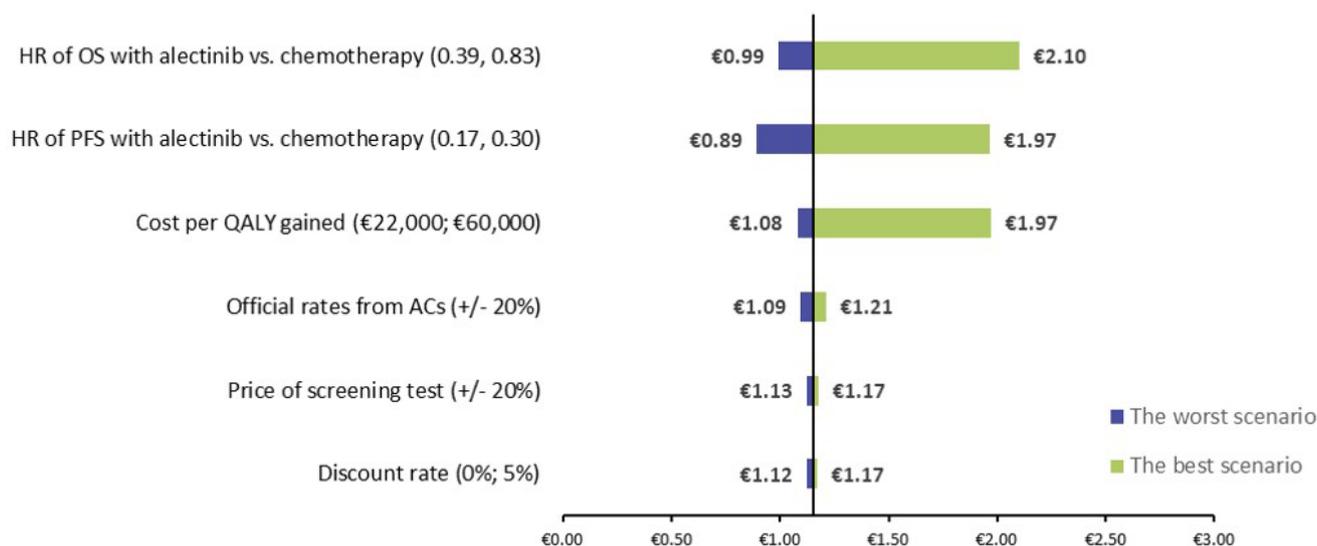


Fig. 4 - Tornado diagram of total cost-benefit ratio. ACs = autonomous communities; HR = hazard ratio; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; QALY = quality-adjusted life year.

other hand, CBA, where both costs and outcomes are measured in monetary units is hardly used in the field of healthcare (47). The CBA can provide shorter-term results since it allows us to observe the social value of the healthcare intervention. For example, our analysis with a 5-year time horizon shows how the diagnosis of ALK rearrangements can affect relevant social aspects for the patient, such as leisure (travel, going to restaurants, theaters, etc.).

The cost-benefit ratio of €1.15 obtained in this analysis means that for each €1 invested in ALK diagnosis in NSCLC patients, a social benefit of €1.15 would be obtained. The relevant benefits (QoL loss associated with mortality, time to spend with the family and PL due to premature death) are associated with an increased OS in patients treated with targeted therapies, reaching almost double. These results demonstrate that financing the ALK diagnosis by the Spanish National Health System would generate a benefit for Spanish society. Patients with NSCLC harboring ALK fusions can be successfully treated with ALK-TKIs that could substantially improve their QoL. Therefore, treatment with ALK-TKIs is recognized as the standard-of-care for these patients, with alectinib indicated by multiple national treatment guidelines as the preferred option until 2020 (6,11,48).

Several limitations must be acknowledged. The monetary value of some items in the study was scattered. Consequently, many data sources had to be considered in order to estimate a median. It was also necessary to make approximations or even assumptions for some items in which no accurate data were found. Secondly, the data obtained from the focus group of patients and caregivers may not be representative of the total number of patients and caregivers, given the small number of participants included. Another limitation of the study is the small number of interviews conducted with patients. However, it was not possible to include more patients or caregivers in the focus

group, or interview more patients, due to the small number of patients with NSCLC ALK+ in Spain ($n = 263$). In addition, the real prices (financed prices) of the drugs have not been used since these are not public, so it has been decided to use the accessible prices (list prices). Finally, the absence of a probabilistic sensitivity analysis is also considered a limitation of the study.

Conclusions

The results suggest that ALK diagnosis in NSCLC is cost-beneficial, as it generates a benefit for the Spanish society that outweighs its costs, justifying the universal application of this diagnosis, which allows patients to be treated with effective and tailored options like targeted therapies.

Declarations

Ethics approval and consent to participate: The present study conforms with the ethical principles of the Declaration of Helsinki 1975/83. This study did not require approval by any ethics committee. According to the Spanish law ("Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica" updated on June 2, 2011), research projects carried out on human beings or their biological material have to be approved by a Research Ethics Committee, excluding observational studies where any patient treatment or intervention is not modified (49). Moreover, according to the Spanish law ("Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica el consentimiento informado" updated on December 6, 2018), the informed consent has to be signed only when the activity of the study can affect patients' health status (50). As the present study did not affect the patients' health status, it was not necessary for patients to sign an informed consent form.

Disclosures

Conflict of interest: **MM** reports speaker's bureau and advisory board fees from Sanofi, Pfizer, Janssen, Bristol-Myers Squibb, MSD, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca, Roche, Kyowa Kyirin, Pierre Fabre, Takeda Pharmaceutical, and Bayer AG; and has received a research grant from Bristol-Myers Squibb, outside the submitted work. **FR** has received consulting or advisory role fees from Roche, Pfizer, Novartis, BMS, Pierre Fabre, Incyte, Abbvie, Amgen, MSD and Lilly; and travel and accommodation support from Roche. **RA** has received consulting or advisory role fees from Pharmamar, Roche, Novartis, BMS, Bristol and Lilly; and travel and accommodation support from Roche and Pharmamar. **LR**, **JFG** and **RG** were working at Roche during the study. **AGD**, **YIM** and **RSSC** work at Weber, a company that received honoraria from Roche for the study. **ALO** declares that she has no competing interests.

Financial support: This study was funded by Roche Farma S.A., Spain. Author's contributions: All authors participated in the conception and design of the study. **MM**, **RA**, **ALO**, **YIM**, **AGD**, **RSSC** and **FR** participated in the acquisition of data. **YIM**, **AGD** and **RSSC** wrote the draft of the manuscript. All authors participated in the analysis and interpretation of data. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content and approved the final version to be published.

Availability of data and materials: All data generated or analyzed during this study are included in this published article (and its supplementary information files).

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. [CrossRef PubMed](#)
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2021. Accessed April 2021. [Online](#)
- SEER. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Statistics Review, 1975-2016. Accessed May 2021. [Online](#)
- Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):3-17. [CrossRef PubMed](#)
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693-1703. [CrossRef PubMed](#)
- Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-1064 [CrossRef PubMed](#)
- Zhu QG, Zhang SM, Ding XX, He B, Zhang HQ. Driver genes in non-small cell lung cancer: characteristics, detection methods, and targeted therapies. *Oncotarget*. 2017;8(34):57680-57692. [CrossRef PubMed](#)
- European Medicines Agency (EMA). Medicines [Internet]. European Medicines Agency. Accessed March 2020. [Online](#)
- Update to the "Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors" [Internet]. IASLC. Accessed May 2021. [Online](#)
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154-170. [CrossRef PubMed](#)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 3. 2020. Accessed May 2022. [Online](#)
- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Updated version published 18 September 2019 by ESMO Guidelines Committee. European Society for Medical Oncology; 2019:71.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. Accessed April 2021. [Online](#)
- Vidal J, Clavé S, de Muga S, et al. Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2014;9(12):1816-1820. [CrossRef PubMed](#)
- Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):461-475. [CrossRef PubMed](#)
- de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):e12734. [CrossRef PubMed](#)
- Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). LungPath. Accessed April 2021. [Online](#)
- Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, et al. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229179. [CrossRef PubMed](#)
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Índice de Precios de Consumo. Base 2016. Medias anuales. Índices nacionales: general y de grupos ECOICOP. INE. Accessed April 2021. [Online](#)
- Chouaid C, Dujon C, Do P, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014;86(2):170-173. [CrossRef PubMed](#)
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Grupos de trabajo. Docetaxel Monoterapia. 2005 [Internet]. Accessed May 2021. [Online](#)
- Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Botplusweb.portal-farma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos [Internet]. Accessed May 2021. [Online](#)
- Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Accessed March 2020; [Online](#)
- Alonso-Babarro A, Astray-Mochales J, Domínguez-Berjón F, et al. The association between in-patient death, utilization of hospital resources and availability of palliative home care for cancer patients. *Palliat Med*. 2013;27(1):68-75. [CrossRef PubMed](#)
- Alonso-Babarro A, Bruera E, Varela-Cerdeira M, et al. Can this patient be discharged home? Factors associated with at-home death among patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1159-1167. [CrossRef PubMed](#)
- Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, Chaib C. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res*. 2019;28(7):1849-1861. [CrossRef PubMed](#)
- Fundación más que ideas, Asociación Española de Cáncer de Pulmón. La esfera emocional y social del cáncer de pulmón. 2019. Accessed March 2020. [Online](#)
- Nightingale CL, Steffen LE, Tooze JA, et al. Lung cancer patient and caregiver health vulnerabilities and interest in health promotion interventions: an exploratory study. *Glob Adv Health Med*. 2019;8:2164956119865160. [CrossRef PubMed](#)
- Real Decreto BOE. 231/2020, de 4 de febrero, por el que se fija el salario mínimo interprofesional para 2020. [Internet]. Accessed May 2021. [Online](#)



30. DOG núm. 96, del 21 de mayo de 2014. DECRETO 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias. 2014. Accessed March 2020. [Online](#)
31. DOCM núm. 226, del 21 de noviembre de 2014. Orden de 17/11/2014, de la Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales, por la que se establecen los precios públicos de la asistencia sanitaria y de los servicios prestados en la red de centros sanitarios dependientes del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. [2014/15022] [Internet]. Accessed May 2021. [Online](#)
32. BORM núm. 133, del 11 de junio de 2020. Orden de 29 de mayo de 2020 de la Consejería de Presidencia y Hacienda, por la que se publican las tarifas de las tasas y precios públicos aplicables en el año 2020. Accessed March 2020. [Online](#)
33. BOPA núm. 77, del 4 de abril de 2013. Resolución de 25 de febrero de 2013, de la Consejería de Hacienda y Sector Público, por la que hace pública la relación de las cuantías exigibles por tasas y precios públicos en el ejercicio 2013. Accessed March 2020. [Online](#)
34. BOA núm. 156, del 10 de agosto de 2012. RESOLUCIÓN de 30 de julio de 2012, de la Dirección Gerencia del Servicio Aragonés de Salud, sobre revisión de las tarifas a aplicar por la prestación de servicios sanitarios a terceros obligados al pago o a usuarios sin derecho a asistencia sanitaria en la Comunidad Autónoma de Aragón. 2012. Accessed May 2021. [Online](#)
35. Molina Villaverde R, Feliu Batlle J, Jiménez Gordo AM, San José Valiente B. Actividad laboral en una cohorte de pacientes con carcinoma de pulmón. *Med segur trab.* 2012;58(226):6-12. <https://dx.doi.org/10.4321/S0465-546X2012000100002>.
36. Lister J, Stanisic S, Kaier K, Hagist C, Gulytaev D, Walzer S. Societal savings in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab-based versus non-bevacizumab-based treatments in France, Germany, Italy, and Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:299-305. [PubMed](#)
37. Chapple A, Ziebland S, McPherson A. Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: qualitative study. *BMJ.* 2004;328(7454):1470. [CrossRef PubMed](#)
38. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, et al. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? [What is an efficient health intervention in Spain in 2020?]. *Gac Sanit.* 2020;34(2):189-193. [CrossRef PubMed](#)
39. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. GENESIS, Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos. SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017. Accessed March 2020. [Online](#)
40. Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, Wong W. Cost effectiveness of alectinib vs. crizotinib in first-line anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(4):495-504. [CrossRef PubMed](#)
41. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(1):84. [CrossRef PubMed](#)
42. Roman JG, Flood SM, Genadek KR. Parents' time with a partner in a cross-national context: a comparison of the United States, Spain, and France. *Demogr Res.* 2017;36:111-144. [CrossRef PubMed](#)
43. Masanet E, La Parra D. [Relationship between the number of hours of informal care and the mental health status of caregivers]. *Rev Esp Salud Pública.* 2011;85(3):257-266. [CrossRef PubMed](#)
44. Grant M, Sun V, Fujinami R, et al. Family caregiver burden, skills preparedness, and quality of life in non-small cell lung cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2013;40(4):337-346. [CrossRef PubMed](#)
45. Jassem J, Penrod JR, Goren A, Gilloteau I. Caring for relatives with lung cancer in Europe: an evaluation of caregivers' experience. *Qual Life Res.* 2015;24(12):2843-2852. [CrossRef PubMed](#)
46. Gallacher D, Auguste P, Royle P, Mistry H, Armoiry X. A systematic review of economic evaluations assessing the cost-effectiveness of licensed drugs used for previously treated epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Drug Investig.* 2019;39(12):1153-1174. [CrossRef PubMed](#)
47. Russell LB. The science of making better decisions about health: cost-effectiveness and cost-benefit analysis, Working Paper, No. 2014-06, Rutgers University, Department of Economics, New Brunswick, NJ, 2014. Accessed May 2022. [Online](#)
48. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Updated version published 15 September 2020 by ESMO Guidelines Committee. *European Society for Medical Oncology*; 2020:64.
49. Jefatura del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Ley 14/2007 Jul 4, 2007. Accessed March 2020. [Online](#)
50. Jefatura del Estado. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. . Sec. Capítulo IV - Artículo 8, Ley 14/2007 Nov 15, 2002. Accessed March 2020. [Online](#)
51. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud. Microdatos. INE. Accessed April 2021. [Online](#)
52. Ohara G, Kurishima K, Nakazawa K, et al. Age-dependent decline in renal function in patients with lung cancer. *Oncol Lett.* 2012;4(1):38-42. [CrossRef PubMed](#)



Analisi di impatto di budget di un nuovo sistema di cura in pazienti affetti da malattia di Parkinson

Chiara Bini¹, Francesco Saverio Mennini^{1,2}, Andrea Marcellusi¹, Martina Paoletti^{1,3}, Carlo Tomino⁴

¹Centre for Economics and International Studies-Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

²Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University London, Kingston Hill, London - UK

³Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa - Italy

⁴Scientific Direction, IRCCS San Raffaele Roma, Rome - Italy

Budget Impact analysis of a new system of care in Parkinson's disease patients

Objective: To estimate the economic impact of the introduction of a new care system based on apomorphine and Patient Support Program for motor fluctuations ("on-off" phenomena) in patients with Parkinson's disease which are not sufficiently controlled by oral anti-Parkinson medication in Italy.

Method: A Budget Impact model was developed to evaluate the new care system in patients with Parkinson's disease over a 3-years' time horizon. The comparator treatments included in the analysis were treatments based on apomorphine and levodopa + carbidopa. The analysis was conducted from a National Health Service (NHS) perspective. Costs included in the analysis were acquisition costs and device costs. A deterministic sensitivity analysis was carried out to evaluate the uncertainty of the parameters used. A break-even analysis was conducted to identify the minimum number of subjects that would need to be treated with the new care system to obtain a positive Budget Impact (World With – World Without = 0).

Results: The analysis shows that the introduction of the new care system based on apomorphine could generate a cost saving incurred by the NHS of over € 5.7 million in 3 years. Break-even analysis shows that if it were possible to intercept with the new treatment at least 9 patients treated with apomorphine, there would not be an increase in costs for the NHS.

Conclusion: The new care system would respond to the unmet needs of patients with Parkinson's disease by generating a reduction in the expenditure incurred by NHS.

Keywords: Apomorphine hydrochloride, Budget Impact Analysis, Economic Evaluation, Parkinson's Disease

Introduzione

La malattia di Parkinson è una malattia cronico-degenerativa a elevata diffusione che presenta, nelle varie popolazioni del mondo, un tasso di prevalenza estremamente variabile. Ha un impatto economico molto significativo sotto diverse prospettive: per la società, per i sistemi sanitari, per i pazienti e per i loro familiari. A livello mondiale sono circa 6,2 milioni le persone affette dalla malattia di Parkinson, ma

tale cifra in realtà potrebbe essere considerevolmente più alta poiché sappiamo che molte persone non vengono diagnosticate (1).

Una recente meta-analisi condotta a livello nazionale al fine di stimare la prevalenza della malattia di Parkinson in Italia ha mostrato l'esistenza di una variabilità dei tassi di prevalenza in base all'età: 37,8/100.000 abitanti nei soggetti di età compresa tra 0 e 64 anni, 578,7/100.000 nella fascia di età compresa tra 65 e 75 anni e 1.235,7/100.000 nella fascia di età pari o superiore a 75 anni (2). La stima aggregata è risultata pari a 193,7/100.000. Inoltre, sempre all'interno dello stesso studio, è risultata un'associazione tra la malattia e il sesso maschile, ma solo nei gruppi di età più avanzata (OR = 1,37 IC 95% 1,22-1,53, e OR = 1,31, IC 95% 1,21-1,42 per gruppi di età 65-74 anni e di 75 anni o più, rispettivamente).

Circa 1/3 dei pazienti totali con Parkinson "avanzato" non è adeguatamente controllato con i trattamenti abituali ma necessita della combinazione di diverse classi di trattamento tra cui apomorfina, duodopa o stimolazione cerebrale profonda.

Received: April 14, 2022

Accepted: July 28, 2022

Published online: September 19, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

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



Le recenti Linee Guida NICE indicano la terapia da seguire in funzione dello stato di malattia di Parkinson. In particolare, per la malattia di Parkinson in fase precoce la scelta dovrebbe ricadere tra gli agonisti della dopamina, la levodopa o gli inibitori delle monoamino ossidasi B (MAO-B) per tutti quei pazienti in cui i sintomi motori non impattano sulla loro qualità di vita; per i sintomi motori la scelta dovrebbe ricadere tra gli agonisti della dopamina, MAO-B inibitori o COMT inibitori, come adiuvanti della terapia con levodopa per tutti quei pazienti che hanno sviluppato discinesie o fluttuazioni motorie. Per i pazienti con Parkinson avanzato va considerato un intervento di neurostimolazione cerebrale profonda solo quando i sintomi non sono controllati con il miglior trattamento farmacologico possibile che può includere l'apomorfina sottocutanea somministrata in maniera intermittente o per infusione continua. L'apomorfina risulta inoltre efficace sui sintomi non-motori (NMS) quali apatia, umore, allucinazioni, attenzione, memoria e problemi gastrointestinali e urinari. Quando i periodi "off" sono associati a dolore intrattabile, l'apomorfina può essere considerata un'opzione importante per alleviare il disagio dei pazienti (3).

Il trattamento continuo con apomorfina è utile negli stadi avanzati di malattia di Parkinson quando falliscono i trattamenti orali e quando le iniezioni di boli di apomorfina dovrebbero essere troppo frequenti per gestire appropriatamente i troppi periodi "off" durante la giornata. Oltre alla stimolazione cerebrale profonda (DBS), le infusioni di apomorfina e le infusioni duodenali di levodopa-carbidopa (duodopa) rappresentano una concreta opzione terapeutica (4,5).

Recentemente è stata sviluppata una nuova terapia a base di apomorfina per il trattamento delle fluttuazioni motorie (fenomeno "on-off") in pazienti affetti da malattia di Parkinson che non sono sufficientemente controllati da medicinali orali anti-Parkinson. Tale terapia, oltre a consentire nel nuovo dosaggio di apomorfina in 20 mL (concentrazione 5 mg/mL) la somministrazione di un'unica fiala/die (100 mg) tale da coprire l'intero fabbisogno giornaliero del paziente, si propone non solo come nuovo farmaco ma come nuovo "sistema di cura" poiché si avvale di un'innovativa pompa infusoriale e di un *Patient Support Program* (PSP) "personalizzato" in grado di assicurare una semplificazione delle modalità di somministrazione e di gestione della terapia, con conseguente miglioramento della compliance e dell'aderenza e quindi dei risultati terapeutici per il paziente.

In particolare, il PSP prevede:

- la fornitura gratuita della pompa infusoriale, così come informazioni sulla sua gestione e sulla logistica;
- la fornitura gratuita di tutti i materiali monouso (cateteri, reservoir), con garanzia di consegna tempestiva a casa del paziente;
- una serie di servizi "homecare" per la gestione della pompa e del materiale monouso sia al paziente che al caregiver;
- corsi di *training* in ospedale rivolti a infermieri, neurologi, pazienti e caregiver;
- presenza di un "Numero Verde" disponibile per il paziente e il caregiver;

- visite di *follow up* con gli infermieri coinvolti e call con il paziente;
- questionari per valutare l'aderenza e la qualità della vita del paziente.

Sebbene non siano ancora stati condotti studi di confronto diretto tra apomorfina e levodopa-carbidopa, guardando agli studi clinici randomizzati di entrambe le terapie infusionali, la dimensione dell'effetto del trattamento risulta simile tra le due infusioni (6-8). Rispetto ai pazienti in trattamento con le terapie sostitutive standard della dopamina, levodopa-carbidopa gel intestinale e apomorfina a infusione continua, hanno mostrato un incremento del tempo di attivazione senza discinesia fastidiosa rispettivamente pari a 1,9 h (IC 95% 0,6-3,2; FU 3 mesi) (8) e pari a 2,0 h (IC 95% 0,7-3,4; FU 3 mesi) (7).

Guardando alla modalità di somministrazione, l'infusione di apomorfina risulta facilmente reversibile e meno invasiva rispetto al gel levodopa-carbidopa poiché quest'ultimo richiede l'inserimento di un tubo gastrico. La fornitura di un PSP "personalizzato" in associazione alla somministrazione di apomorfina consentirebbe un ulteriore miglioramento della gestione della terapia.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli impatti economici che potrebbe generare l'introduzione del nuovo trattamento a base di apomorfina e del suo servizio di PSP per il trattamento delle fluttuazioni motorie (fenomeno "on-off") in pazienti affetti da malattia di Parkinson che non sono sufficientemente controllati da medicinali orali anti-Parkinson.

L'impatto economico derivante dall'introduzione sul mercato del nuovo trattamento a base di apomorfina verrà valutato confrontando lo scenario in cui sia presente la nuova terapia con lo scenario caratterizzato dai trattamenti attualmente disponibili sul mercato.

Metodi

L'analisi di impatto sul *budget* è stata condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e seguendo le Linee Guida suggerite dall'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR) (9,10).

Tale analisi si basa sul confronto di due scenari alternativi: lo scenario senza il nuovo trattamento a base di apomorfina, caratterizzato dalla presenza delle terapie attualmente disponibili sul mercato per il trattamento delle fluttuazioni motorie in pazienti affetti da malattia di Parkinson (apomorfina cloridrato 50 mg/5 mL e levodopa + carbidopa 7 sacche gel intestinale 100 mL 20 mg/mL + 5 mg/mL), e lo scenario in cui viene simulata l'introduzione della nuova terapia sul mercato.

Il modello ha tenuto conto di un orizzonte temporale pari a 3 anni di analisi.

Popolazione eleggibile e scenari di analisi

Applicando la stima di prevalenza per la malattia di Parkinson ottenuta dalla letteratura nazionale più recente (Ricco et al. 2020 (2)) alla popolazione residente in Italia, è stato possibile stimare un numero di pazienti con malattia



di Parkinson in Italia pari a circa 114.250 soggetti. La sotto-analisi dello studio osservazionale multi-paese OBSERVE-PD condotta da Stefani et al. nel 2022 sul gruppo di pazienti appartenenti a 9 centri italiani (su 128 centri nel mondo) ha stimato una quota di pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato pari al 42,9% (11); tra i pazienti con malattia in stadio avanzato che risultavano in trattamento con terapia orale/transdermica (circa il 67%), il 97,6% non risultava adeguatamente controllato. Applicando queste stime alla popolazione con malattia di Parkinson in Italia, il numero di pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato non adeguatamente controllati con farmaci orali è risultato pari a circa 32.000 pazienti (Tab. I).

La popolazione eleggibile al nuovo trattamento a base di apomorfina è stata individuata a partire dalla stima del numero di soggetti in trattamento con le terapie attualmente disponibili; tale stima è stata effettuata sulla base dei dati di dispensazione per il periodo tra gennaio e dicembre 2018 e gennaio e agosto 2019 assumendo una proiezione costante per l'ultimo quadrimestre 2019 (dati IQVIA, Tab. I).

Assumendo un numero di unità internazionali (UI) annue per paziente pari a 365 per il trattamento con levodopa + carbidopa e un numero di UI annue per paziente pari a 730 per il trattamento a base di apomorfina per il 2018 sono stati stimati rispettivamente circa 928 pazienti trattati con levodopa

+ carbidopa e circa 155 pazienti trattati con apomorfina cloridrato. Per il 2019 sono stati stimati un aumento dei pazienti in trattamento con levodopa + carbidopa (+990 pazienti) e una riduzione dei pazienti in trattamento con apomorfina (-133 pazienti).

Il numero di pazienti potenzialmente eleggibili al nuovo trattamento a base di apomorfina è risultato pari a 1.222, 1.282 e 1.350 in corrispondenza degli anni 1, 2 e 3 (Tab. I). Nei tre anni simulati è stato assunto un incremento del numero di pazienti trattati proporzionale rispetto a quanto registrato per il periodo 2018-2019.

Le quote di pazienti associate a ciascun trattamento per entrambi gli scenari sono state definite sulla base di stime interne Ever Pharma. Nella Tabella II sono riportate le percentuali di utilizzo delle singole opzioni di trattamento durante i 3 anni simulati.

Si prevede che il nuovo trattamento a base di apomorfina diventi, progressivamente, la principale alternativa terapeutica insieme a levodopa + carbidopa nei pazienti affetti da malattia di Parkinson interessati da fluttuazioni motorie (fenomeno "on-off") che non sono sufficientemente controllati da medicinali orali anti-Parkinson.

Nello scenario in cui viene simulata l'introduzione del nuovo trattamento sul mercato, la percentuale di pazienti trattati con il nuovo farmaco a base di apomorfina a livello

TABELLA I - Stima della popolazione eleggibile e quote di mercato

	Stima	N			Fonte
Popolazione residente al 1° gennaio 2022		58.983.122			ISTAT (14)
Casi/100.000 abitanti	193,7	114.250			Riccò et al. 2020 (2)
Pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato	42,90%	49.013			
Pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato trattati con terapia orale/transdermica	67,0%	32.839			Stefani et al. 2022 (11)
Pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato non adeguatamente controllati con i farmaci orali	97,6%	32.051			
	UI 2018	N pazienti 2018*	UI 2019	N pazienti 2019*	
Levodopa + carbidopa (gel intestinale)	338.795	928	361.231	990	
Apomorfina cloridrato (infusione sottocutanea continua)	113.352	155	96.808	133	IQVIA
Totale		1.083		1.123	
	N pazienti 2020**	N pazienti 2021**	N pazienti 2022**	N pazienti 2023**	
Levodopa + carbidopa (gel intestinale)	1.055	1.125	1.200	1.279	
Apomorfina cloridrato (infusione sottocutanea continua)	113	97	83	71	IQVIA
Totale	1.168	1.222	1.283	1.350	

*Stimato assumendo un numero di unità internazionali (UI) annue per paziente pari a 365 per il trattamento con levodopa + carbidopa e un numero di UI annue per paziente pari a 730 per il trattamento a base di apomorfina.

**Stimato considerando il tasso di crescita stimato tra il 2018 e il 2019 e risultato pari al 6,6% per levodopa + carbidopa e pari al -15% per apomorfina cloridrato.

TABELLA II - Quote di mercato

Trattamenti	Scenario Attuale			Scenario Alternativo		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Levodopa + carbidopa	92%	94%	95%	89%	86%	83%
Apomorfina cloridrato	8%	6%	5%	7%	4%	1%
Apomorfina cloridrato emiidrato + Pompa elettronica e consumabili per l'infusione continua + PSP	0%	0%	0%	4%	10%	16%
Totale	100%	100%	100%	100%	100%	100%

nazionale è stata considerata pari al 4%, al 10% e al 16% rispettivamente per gli anni 1, 2 e 3.

Parametri di costo

Nella presente analisi sono stati considerati il costo di acquisizione del trattamento e il costo dei dispositivi necessari ai fini dell'utilizzo dei singoli trattamenti (Tab. III). Il costo dei dispositivi necessari per la somministrazione dell'apomorfina (separato dal prezzo del farmaco e sostenuto dal SSN) è stato calcolato assumendo per ciascuna delle due somministrazioni giornaliere l'utilizzo di un ago verticale e di una siringa (730 unità per ciascun dispositivo) e considerando l'acquisto

di un microinfusore ogni due anni (durata prevista da scheda tecnica pompa Canè).

Nella Tabella IV sono riportati i costi annui per paziente associati a ciascuna specifica voce di costo e il costo annuo totale per paziente relativamente a ciascuna opzione di trattamento in analisi. In particolare, per la somministrazione di levodopa + carbidopa è stato considerato anche il costo della chirurgia prevista per il posizionamento PEG. Per il calcolo dei costi di acquisizione sono state assunte un'aderenza e una compliance pari al 100% in corrispondenza di ciascun anno di analisi. Tale assunto potrebbe non essere verosimile ma si è reso necessario al fine di consentire un confronto diretto delle differenti strategie di trattamento.

TABELLA III - Parametri per la stima del costo annuo delle terapie e dei dispositivi impiegati per la somministrazione dell'apomorfina

	Prezzo Ex-Factory	Prezzo UI	Dose giornaliera	Costo Totale Annuo Terapia
Apomorfina cloridrato emiidrato + Pompa elettronica e consumabili per l'infusione continua + PSP	€ 56,8	€ 42,6	1	€ 15,562,7
Levodopa + carbidopa	€ 682,3	€ 97,5	1	€ 35,576,5
Apomorfina cloridrato	€ 29,5	€ 5,9	2	€ 4.314,3
Dispositivi aggiuntivi per apomorfina cloridrato	N° dispositivi anno	Costo unitario	Costo totale	Fonte parametro di costo
Aghi Verticali Singoli (2 unità giornaliera)	730	€ 3,6	€ 2.628,0	Listino prezzi 2018 Canè
Microinfusori (durata media 2 anni)	1	€ 1.314,0	€ 1.314,0	Prezzo unitario al netto degli sconti (IVA inclusa)
Siringhe (2 unità giornaliera)	730	€ 5,1	€ 3.744,9	

TABELLA IV - Parametri di costo/paziente annuo sostenuti dal SSN per la gestione annua della somministrazione dei farmaci

	Farmaco	Chirurgia	Pompa	Altri dispositivi [§]	Homecare	Costo Annuo Totale
Levodopa + carbidopa	€ 35.577	€ 1.129*	PSP	PSP	PSP	€ 36.706
Apomorfina cloridrato	€ 4.314	–	€ 1.314	€ 6.373	**	€ 12.001
Apomorfina cloridrato emiidrato + Pompa elettronica e consumabili per l'infusione continua + PSP	€ 15.056	–	PSP	PSP	PSP	€ 15.563

[§]EGD scopia (Cod.reg. 45.17 tariffa € 738,55) + Posizionamento PEG (€ 345,54).

*Somma dei costi annui per aghi e siringhe (non compresi nel costo del Duodopa system).

**Nessuna offerta di servizi di Homecare.



Analisi di sensibilità

Al fine di identificare differenti potenziali scenari di analisi nel corso degli anni, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica; tale analisi consiste nel far variare un parametro di input alla volta al fine di valutare l'impatto di tale variazione sui risultati dell'analisi. In particolare, per questo modello sono stati valutati i seguenti scenari:

- **Scenario 1:** riduzione del prezzo di levodopa + carbidopa secondo quanto stimato da gare regionali (−31%)
- **Scenario 2:** riduzione del prezzo del trattamento a base di apomorfina secondo quanto stimato da gare regionali (−13%)
- **Scenario 3:** variazione combinata dei prezzi di levodopa + carbidopa e apomorfina secondo quanto stimato da gare regionali
- **Scenario 4:** variazione della velocità di penetrazione: Caso-base: 50, 130 e 220 pazienti rispettivamente al 2021, al 2022 e al 2023; Min 25, 65 e 110 pazienti e Max 75, 195 e 330 pazienti
- **Scenario 5:** variazione dei prezzi degli altri dispositivi non compresi nel prezzo del farmaco (±20% rispetto al caso-base)

I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica sono mostrati mediante il grafico tornado.

Infine, è stata condotta una specifica analisi di break-even al fine di individuare il numero minimo di soggetti che

sarebbe necessario trattare con la nuova terapia di base di apomorfina (tra quelli attualmente trattati con apomorfina) al fine di ottenere un Budget Impact positivo (Costo mondo Con – Costo mondo Senza = 0).

Risultati

Nella Tabella V sono riportati i costi diretti sanitari stimati per ciascuno scenario e per ciascun anno di analisi e la differenza di costo derivante dal confronto dei due scenari. Per entrambi gli scenari, la principale voce di spesa è risultata caratterizzata dal costo del farmaco (98% della spesa complessiva). L'introduzione del nuovo trattamento a base di apomorfina sul mercato italiano con quote di pazienti trattati crescenti nel corso degli anni consentirebbe una riduzione cumulata della spesa a carico del SSN di oltre € 5,7 milioni in 3 anni (Fig. 1). Tale riduzione di spesa risulta attribuibile a un minor numero di pazienti trattati con levodopa + carbidopa e al risparmio in termini di acquisto dei dispositivi che si otterrebbe per i pazienti trattati con la nuova terapia a base di apomorfina poiché per questo trattamento il costo dei dispositivi risulta compreso all'interno del prezzo del farmaco.

Guardando ai risultati in corrispondenza di ciascun anno di analisi, il SSN potrebbe ottenere una riduzione della spesa pari a circa € 676.726 al primo anno di analisi, pari a oltre € 1,8 milioni al secondo anno di analisi e pari a oltre € 3,2 milioni al terzo anno dall'introduzione del nuovo trattamento a base di apomorfina.

TABELLA V - Risultati dell'analisi di impatto sul budget

ITALIA		Spesa	
Risultati anno 1	World without	World with	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 40.444.219	€ 39.912.460	€ −531.759
Costo chirurgia	€ 177.846	€ 138.328	€ −39.518
Costo altri dispositivi	€ 679.988	€ 574.540	€ −105.448
TOTALE SPESA	€ 41.302.054	€ 40.625.328	€ −676.726
Risultati anno 2	World without	World with	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 43.034.011	€ 41.526.387	€ −1.507.623
Costo chirurgia	€ 189.623	€ 82.360	€ −107.263
Costo altri dispositivi	€ 580.742	€ 334.696	€ −246.046
TOTALE SPESA	€ 43.804.377	€ 41.943.444	€ −1.860.933
Risultati anno 3	World without	World with	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 45.808.229	€ 43.124.603	€ −2.683.626
Costo chirurgia	€ 202.181	€ 15.881	€ −186.299
Costo altri dispositivi	€ 495.981	€ 109.337	€ −386.644
TOTALE SPESA	€ 46.506.392	€ 43.249.822	€ −3.256.570
Risultati a 3 anni	World without	World with	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 129.286.460	€ 124.563.451	€ −4.723.008
Costo chirurgia	€ 569.651	€ 236.569	€ −333.081
Costo altri dispositivi	€ 1.756.713	€ 1.018.573	€ −738.139
SPESA TOTALE A 3 ANNI	€ 131.612.824	€ 125.818.595	€ −5.794.229

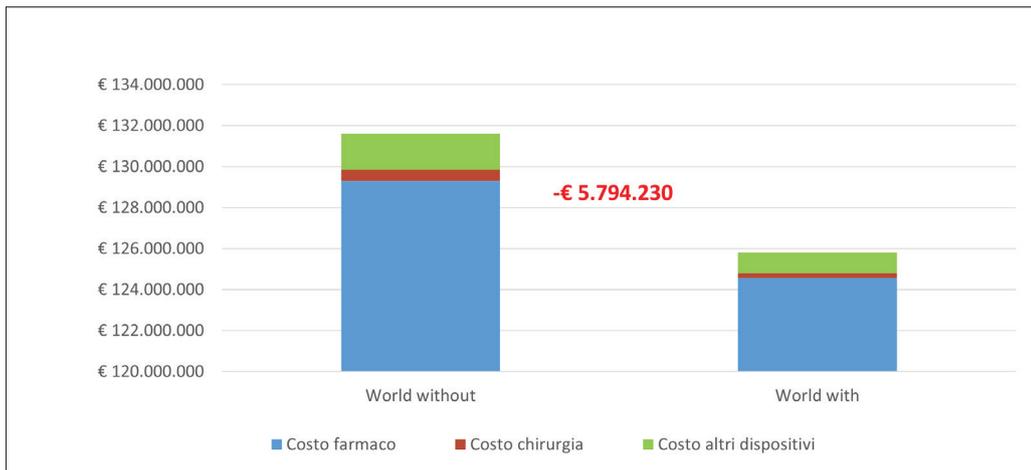


Fig. 1 - Composizione della spesa totale a tre anni – Italia.

La Figura 2 mostra come il valore di Budget Impact cumulato stimato dal modello economico sia piuttosto robusto. Infatti, in tutti gli scenari simulati nell’analisi di sensibilità deterministica, l’introduzione del nuovo trattamento a base di apomorfina consente una riduzione dei costi rispetto all’attuale gestione dei pazienti in analisi. In particolare, il parametro a cui corrisponde la maggiore riduzione della spesa è rappresentato dalla velocità di penetrazione del nuovo trattamento a base di apomorfina. Simulando un numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco pari a 75, 195 e 330 rispettivamente in corrispondenza degli anni 1, 2 e 3, potrebbe ottenersi un risparmio cumulato della spesa a carico del SSN a 3 anni di analisi pari a circa € 11,8 milioni. Tuttavia, è possibile osservare come, in tutti gli scenari pessimistici (MIN), comunque si otterrebbero delle riduzioni di spesa.

La Figura 3 mostra la relazione tra il numero di pazienti intercettati dal nuovo trattamento a base di apomorfina e il risultato di Budget Impact a un anno dall’introduzione del

nuovo trattamento a base di apomorfina. L’analisi mostra come il livello di break-even sia pari a 9 pazienti; dunque, se si riuscissero a intercettare tra i pazienti in trattamento con levodopa + carbidopa almeno 9 pazienti, il SSN inizierebbe a non sostenere costi aggiuntivi.

Discussione

Si ritiene che la proposta di un “sistema di cura” tale da garantire tecnologie e servizi “personalizzati” (farmaco + device + PSP) e non più di un “solo farmaco” possa rispondere a bisogni ancora non soddisfatti dei pazienti (difficoltà di utilizzo corretto e funzioni di monitoraggio al servizio del paziente e delle strutture), consentendo una più corretta allocazione delle risorse terapeutiche disponibili e una riduzione dei costi sanitari generati dalla mancata aderenza.

La nostra analisi ha quattro principali limitazioni che vanno considerate. L’impatto di spesa è stato stimato

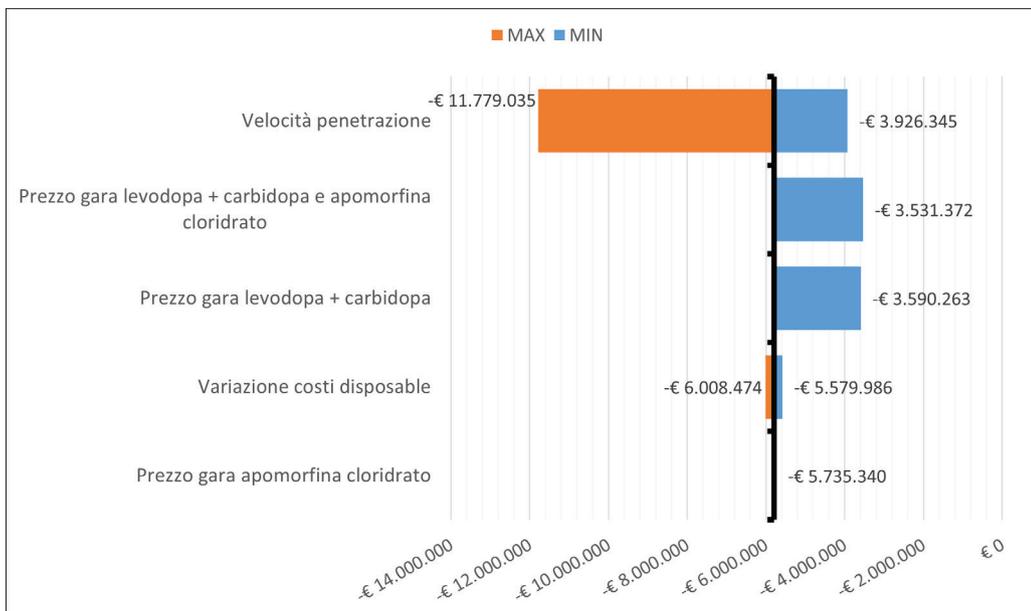


Fig. 2 - Analisi di sensitività a una via – stime cumulate anno 3.



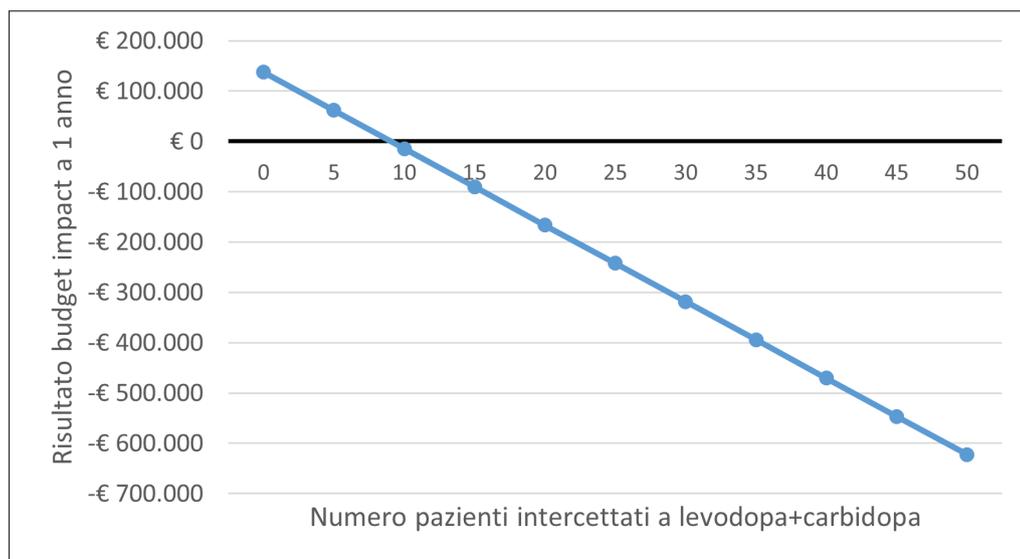


Fig. 3 - Analisi di break-even.

tenendo conto dei soli costi di acquisizione e somministrazione (in termini di device e chirurgia) dei trattamenti oggetto di studio, per cui risulta ragionevole assumere come tale impatto rappresenti una sottostima dei reali vantaggi che potrebbe generare l'introduzione del nuovo trattamento nel contesto nazionale. Inoltre, l'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del SSN, per cui non si è tenuto conto dei costi indiretti, i quali rappresentano oltre il 30% della spesa totale associata alla malattia di Parkinson (12,13). Un ulteriore limite dello studio fa riferimento alla stima del numero di pazienti intercettati dal nuovo trattamento a base di apomorfina. Infatti non è semplice capire la possibilità reale di intercettazione dei pazienti nella reale pratica clinica ma l'analisi di break-even ha mostrato come tale percentuale sia sufficientemente bassa da non rappresentare una reale barriera all'accesso dell'utilizzo del nuovo trattamento a base di apomorfina. Infine, l'ipotesi del 100% di *compliance* costituisce una *assumption* del modello di simulazione affinché le tre opzioni terapeutiche in analisi possano avere le stesse condizioni di partenza per generare un risultato libero da *bias*. Sicuramente, considerando i soli costi del farmaco, la *compliance* sarebbe una sola variabile in diminuzione della spesa farmaceutica; sarebbe opportuno valutare gli effetti di medio/lungo periodo anche in termini di costi di gestione successivi. Future e più approfondite analisi potrebbero sviluppare questo filone di ricerca nell'ambito farmacoeconomico.

Tenendo conto dei limiti riportati sopra, mediante questa analisi è stato possibile osservare come l'introduzione del nuovo trattamento a base di apomorfina, inclusivo del costo del *device* e dei consumabili per l'infusione continua, insieme a un sistema di *Patient Support Program* personalizzato, potrebbe generare una riduzione cumulata della spesa a carico del SSN a 3 anni dalla sua introduzione pari a oltre € 5,7 milioni.

Il miglioramento all'accesso dei pazienti consentirebbe non solo una corretta gestione dei soggetti affetti da Malattia di Parkinson con fluttuazioni motorie (fenomeno "on-off")

che non sono sufficientemente controllati da medicinali orali anti-Parkinson, ma permetterebbe anche di rallentare la progressione della linea di trattamento con levodopa + carbidopa. Tale rallentamento consentirebbe da una parte di evitare la necessità di terapie altamente invasive e dall'altra di ridurre la spesa farmaceutica.

Conclusioni

Il nuovo trattamento a base di apomorfina, in associazione a un sistema di *Patient Support Program* personalizzato e a un innovativo sistema di infusione continua, all'interno delle opzioni terapeutiche per il trattamento delle fluttuazioni motorie (fenomeno "on-off") in pazienti affetti da malattia di Parkinson che non sono sufficientemente controllati da medicinali orali anti-Parkinson, potrebbe coprire un vuoto gestionale della terapia che a oggi è particolarmente sentito da parte dei clinici e, conseguentemente, generare una riduzione di spesa da parte del SSN.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This study was supported by an unconditional grant from Ever Pharma Italia S.r.l.

Bibliografia

1. European Parkinson's Disease Association. What is Parkinson's disease? [Online](#) Accessed April 2022.
2. Riccò M, Vezzosi L, Balzarini F, et al. Prevalence of Parkinson Disease in Italy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020088. [PubMed](#)
3. Torti M, Bravi D, Vacca L, Stocchi F. Are All Dopamine Agonists Essentially the Same? *Drugs.* 2019;79(7):693-703. [CrossRef](#) [PubMed](#)
4. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine – pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33(suppl 1):S13-S21. [CrossRef](#) [PubMed](#)
5. Djamshidian A, Poewe W. Apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: two revolutionary drugs from the 1950's.

- Parkinsonism Relat Disord. 2016;33(suppl 1):S9-S12. [CrossRef](#) [PubMed](#)
6. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):154-165. [CrossRef](#) [PubMed](#)
 7. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):749-759. [CrossRef](#) [PubMed](#)
 8. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):141-149. [CrossRef](#) [PubMed](#)
 9. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336-347. [CrossRef](#) [PubMed](#)
 10. 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](#)
 11. Stefani A, Tessitore A, Tambasco N, et al. Criteria for identification of advanced Parkinson's disease: the results of the Italian subgroup of OBSERVE-PD observational study. *BMC Neurol.* 2022;22(1):41. [CrossRef](#) [PubMed](#)
 12. von Campenhausen S, Winter Y, Rodrigues e Silva A, et al. Costs of illness and care in Parkinson's disease: an evaluation in six countries. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(2):180-191. [CrossRef](#) [PubMed](#)
 13. Yang W, Hamilton JL, Kopil C, et al. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020;6(1):15. [CrossRef](#) [PubMed](#)
 14. ISTAT. Popolazione residente al 1 gennaio 2022. [Online](#) Accessed April 2022.

Regolazione del prezzo e rimborso dei farmaci: comparatori, endpoint e ruolo della costo-efficacia

Claudio Jommi¹, Giovanni Apolone², Giovanna Scroccaro³, Valentina Acciai⁴, Antonio Addis⁵, Andrea Ardizzoni⁶, Renato Bernardini⁷, Alberto Bortolami⁸, Alessia Brigido⁴, Giuliano Buzzetti⁹, Pier Luigi Canonico¹⁰, Francesca Caprari¹¹, Stefano Centanni¹², Chiara Cernetti¹³, Americo Cicchetti¹⁴, Giorgio Corsico¹⁵, Francesco Damele¹⁶, Filippo de Braud¹⁷, Sara Manurita¹⁸, Francesco Saverio Mennini¹⁹, Irene Olivi²⁰, Federica Parretta²¹, Lara Pippo²⁰, Stefania Pulimeno²², Massimo Riccaboni²³, Giuseppe Rossi²⁴, Cecilia Saleri²⁵, Alessandra Sinibaldi²⁶, Federico Spandonaro²⁷, Cristian Stefanoni²⁸, Elena Visentin²⁶, Pierluigi Viale⁶, Giuseppina Zapparelli¹⁸, Patrizia Popoli²⁹

¹SDA Bocconi, Milano, ²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ³Regione Veneto, Venezia, ⁴Ipsen, Milano, ⁵Dipartimento Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – Regione Lazio, Roma, ⁶Università degli Studi di Bologna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna IRCCS – Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, ⁷Università degli Studi di Catania, Catania, ⁸Rete Oncologica del Veneto, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova, ⁹Dephaforum, Milano, ¹⁰Università del Piemonte Orientale, Novara, ¹¹Alexion Pharma, Milano, ¹²Università degli Studi di Milano, ASST – Santi Paolo e Carlo, Milano, ¹³Beigene, Milano, ¹⁴Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, ¹⁵Amgen, Milano, ¹⁶Sanofi, Milano, ¹⁷Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ¹⁸BMS, Roma, ¹⁹Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, Roma, ²⁰CSL Behring, Milano, ²¹Abbvie, Roma, ²²Teva, Milano, ²³IMT School for Advanced Studies, Lucca, ²⁴ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, ²⁵AstraZeneca, Milano, ²⁶Galápagos Biopharma Italy, ²⁷Università Telematica San Raffaele, Roma, ²⁸Pfizer, Roma, ²⁹Istituto Superiore di Sanità, Roma - Italy

Drugs price and reimbursement regulation: comparators, endpoints and role of the cost-effectiveness

This document illustrates the results of a discussion of two multi-disciplinary expert panels on pricing and reimbursement of medicines. Experts work in different organizations. The discussion focused on comparator(s), endpoint(s), negotiation of prices of new medicines and/or indications to include in the List 648, as well as the role of cost-effectiveness in the price and reimbursement negotiation. The debate took place during the fourth edition of the Seminari di Mogliano, organized on the 30th of September/1st of October, 2021.

The two panels agreed on a general need to enhance interaction among the different stakeholders, in the early assessment and negotiation phases, and to increase the transparency/reproducibility of the decisions taken. The experts have also emphasized the need (i) to improve clarity in the evaluation of additional therapeutic value and the place in therapy with respect to comparators and how comparators are identified; (ii) to create work groups to identify the most appropriate endpoint(s), for each therapeutic area and level of unmet needs; (iii) to provide for a systematic use of cost-effectiveness when an added therapeutic value is delivered by a new medicine. With regard to the 648 List, the experts advocated for an overall reorganization of the current rules governing the special uses of drugs.

Keywords: Comparators, Cost-effectiveness, Endpoints, 648 List, Price and reimbursement

Premessa

Il presente documento sintetizza i risultati di due *panel* di esperti su tematiche oggetto di discussione nell'ambito della IV Edizione dei Seminari di Mogliano Veneto dal titolo

Received: July 26, 2022

Accepted: August 8, 2022

Published online: September 28, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi
Professor of Practice of Health Policy
Government, Health and Not-for-Profit Division and CERGAS
(Centre for Research on Health and Social Care Management)
SDA Bocconi, Bocconi University
Via Sarfatti 10
20136 Milano - Italy
claudio.jommi@unibocconi.it

“I nuovi scenari del farmaco in Italia: dalla determinazione del prezzo e rimborso (P&R) alle prospettive di impiego sul territorio”. Il Seminario è stato realizzato il 30 settembre (sessioni in plenaria) e l'1 di ottobre (lavoro di gruppo dei *panel* di esperti) del 2021.

Nello specifico, il primo gruppo di esperti si è focalizzato sui temi dell'identificazione dei comparatori nel processo negoziale, degli *endpoint* utilizzati ai fini della valutazione comparativa dell'efficacia dei farmaci e della negoziazione del prezzo dei medicinali e/o di indicazioni terapeutiche di cui viene richiesto l'inserimento in lista di cui alla Legge 648/96. Il secondo gruppo di lavoro si è invece focalizzato sul ruolo delle valutazioni di impatto economico e, in particolare, della costo-efficacia nella negoziazione dei prezzi dei farmaci.

I due *panel* multidisciplinari hanno visto il coinvolgimento di soggetti istituzionali, farmacisti ospedalieri, clinici ed esperti in materia regolatoria e di economia e *management* in sanità pubblica, referenti di imprese farmaceutiche



appartenenti all'area dell'accesso al mercato. I soggetti istituzionali coinvolti sono membri delle due Commissioni consultive dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ovvero la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e il Comitato Prezzi-Rimborso (CPR), nonché referenti regionali.

L'interesse per tali temi nasce non solo dalla loro rilevanza, ma anche in relazione alle più recenti revisioni in materia regolatoria, previste dal Decreto Ministeriale (DM) 2 agosto 2019 (1) e dalle successive Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale (2).

In particolare, il DM 2 agosto 2019 prevede esplicitamente la negoziazione dei prezzi per l'inserimento di farmaci/indicazioni non ancora approvati in Lista 648, anche se con procedura semplificata e accelerata (le Linee Guida specificano la struttura del relativo dossier). Le Linee Guida precisano che i comparatori sono rappresentati da "alternative terapeutiche utilizzate nel contesto assistenziale italiano per la popolazione target, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, a partire dallo Standard of Care (SoC) raccomandato, nel momento della presentazione del Dossier, da Linee Guida nazionali... e, in assenza di tali Linee Guida nazionali, da quelle europee e internazionali aggiornate, con indicazione di eventuali differenze rispetto ai comparatori utilizzati nella pratica clinica nazionale". Con riferimento infine alla costo-efficacia, le Linee Guida ne estendono il ruolo a tutti i nuovi prodotti e alle nuove indicazioni, specificandone la rilevanza, in particolare, per i farmaci orfani. Le stesse Linee Guida prevedono che l'eventuale mancata produzione di evidenze "farmaco-economiche" vada debitamente motivata da parte delle imprese. Viene infine specificato come l'impresa debba fornire analisi di impatto sul budget del prodotto nella prospettiva del SSN (Servizio Sanitario Nazionale) e, se necessario, della società nel suo complesso. Non vi sono però elementi che identificano come le evidenze di costo-efficacia vengano effettivamente utilizzate nella negoziazione del prezzo, per giustificare la coerenza tra costo e valore. Tali evidenze vengono analizzate dagli Uffici AIFA (e, in particolare, dall'Ufficio Valutazioni Economiche), ma i casi di valutazioni successivamente pubblicate sono molto limitati: sono disponibili attualmente sul sito di AIFA quattro report tecnico-scientifici che contengono le evidenze di costo-efficacia per terapie geniche, sottomesse dalle imprese e riviste da AIFA, tenendo conto degli sconti e dell'eventuale effetto dei MEA (Managed Entry Agreement) (3).

Identificazione dei comparatori nel processo di valutazione dei farmaci e valutazione degli endpoint

Il *panel* ha deciso di affrontare la discussione sull'identificazione dei comparatori e sulla valutazione degli *endpoint* in maniera congiunta, perché tali argomenti presentano diverse aree di sovrapposizione. Nello sviluppo di un farmaco, la decisione chiave di quale comparatore sia più opportuno scegliere e degli *endpoint* più significativi da raggiungere avviene infatti nello stesso momento, cioè quando si definisce il disegno dello studio clinico registrativo, come pure è contemporanea la loro valutazione al momento della negoziazione di P&R.

Dalla discussione del *panel* è emersa la necessità di una maggiore chiarezza sulla valutazione del valore terapeutico

aggiunto (VTA) da parte di AIFA, che dipende dalla valutazione comparativa del nuovo farmaco/indicazione rispetto alle alternative disponibili nel *place in therapy* identificato. Ai fini di tale valutazione si rende spesso necessaria un'analisi comparativa indiretta, perché il comparatore utilizzato negli studi registrativi (quando presente) raramente rappresenta ciò che può essere considerato il *gold standard* al momento della valutazione. È innegabile che la mancata disponibilità di evidenze derivanti da studi randomizzati che includono un comparatore adeguato sia una delle principali cause delle difficoltà legate alla definizione del VTA di un nuovo farmaco.

I referenti delle imprese hanno evidenziato la mancanza di regole e trasparenza su come vengano identificati i comparatori e richiamato la necessità di un dialogo precoce, che permetta alle aziende stesse di programmare la generazione di un pacchetto di evidenze accettabili per AIFA. La negoziazione di P&R arriva, infatti, a valle di decisioni sullo sviluppo del farmaco, che spesso non sono adatte al contesto italiano. Per poter negoziare in base al reale *place in therapy* del farmaco sarebbe necessario adottare una serie di iniziative atte a migliorare la trasparenza dei criteri e a consentire momenti di ingaggio delle parti interessate.

A questo si aggiunge la criticità legata all'utilizzo delle comparazioni indirette. Nonostante più volte e da più parti si sia sostenuto il valore di questo tipo di analisi, è ovvio che il livello di evidenza che ne deriva presenta dei limiti.

Il panel ha discusso due macro-classi di possibili cambiamenti.

Alcuni sono adottabili senza modificare gli attuali processi decisionali e si sostanziano:

- nell'introduzione di criteri per una valutazione strutturata del VTA analoga a quella per le richieste di innovatività. L'istruttoria CTS potrebbe prevedere una sessione sul valore incrementale che, esplicitando il VTA, faciliterebbe poi il compito al CPR (considerando quanto sotto specificato su legame tra prezzo e VTA). Sebbene tale ipotesi sia prevista dal DM 2 agosto 2019 in termini di legittimità di un premio di prezzo in caso di VTA, una valutazione dettagliata, come quella che si mette in atto ai fini dell'innovatività, non è stata ancora implementata;
- in un migliore utilizzo dei canali di comunicazione già esistenti a livello europeo. Durante la valutazione del farmaco o della nuova indicazione da parte di EMA è prevista una rappresentanza italiana. Sarebbe razionale utilizzare meglio questo momento valutativo per portare il punto di vista del nostro Paese e realizzare un'analisi precoce dei bisogni conoscitivi che emergeranno al momento della negoziazione del P&R in Italia;
- nell'aumento del valore informativo delle comparazioni indirette, definendo i criteri di qualità e la metodologia ritenuti validi ai fini della valutazione AIFA.

Altre possibili azioni richiedono da parte di AIFA l'implementazione di nuovi processi, Linee Guida e/o *reflection paper*. In particolare, sono state identificate:

- la strutturazione di momenti di dialogo precoce con le imprese farmaceutiche, utili anche a tarare le aspettative

negoziali. Tale tipo di ingaggio da parte di AIFA è fondamentale, perché avere criteri chiari faciliterebbe anche le decisioni da parte delle imprese, e in particolare della casa madre, sul disegno degli studi e sulla programmazione delle evidenze da produrre. Sarebbe pertanto utile un momento di incontro formale tra le singole imprese e AIFA, che chiarisca quali informazioni relative al tema di comparatori ed *endpoint* (oltre che, più in generale, ad aspetti epidemiologici ed economici) possono essere considerate ai fini negoziali;

- la definizione di *endpoint* a priori per area terapeutica e per bisogno clinico insoddisfatto. L'identificazione degli *endpoint* da parte di gruppi di lavoro strutturati (incluso un possibile gruppo sulle malattie croniche) o di gruppi consultati *ad hoc* snellirebbe il processo e darebbe consistenza alla valutazione in termini di trasparenza;
- l'interazione tra Uffici AIFA e aziende farmaceutiche non solo durante il processo negoziale, ma anche nella fase di dialogo precoce, per agevolare uno scambio di informazioni almeno utile, se non necessario, per tutte le parti.

In ogni caso, che si tratti di modifiche rilevanti o non sostanziali, appare fondamentale la massima trasparenza nell'esplicitazione dello scopo, delle tempistiche e dei referenti coinvolti (p. es., CTS, sotto-commissioni/gruppo di esperti, uffici AIFA e, in particolare, Settore HTA ed Economia del Farmaco, ecc.).

Durante la discussione del *panel* di esperti sono emersi altri spunti di riflessione che meriterebbero un ulteriore approfondimento, come l'opportunità del coinvolgimento dei pazienti nei gruppi di lavoro o la richiesta ad AIFA da parte di tutti gli *stakeholder* presenti di approfondire le competenze interne su aspetti clinico terapeutici quali gli antitumorali *tissue-agnostic*, le terapie geniche o l'utilizzo di nuovi approcci che vadano oltre il farmaco (p. es., *Molecular Tumor Board*, valutazione del farmaco sulla base di percorsi terapeutici).

La negoziazione dei medicinali da inserire in lista 648/96

Uno dei punti più discussi introdotti dal DM 2 agosto 2019 è la prevista negoziazione del prezzo per i farmaci da includere nella lista ai sensi della Legge 648/96.

L'analisi del *panel* è andata al di là dell'aspetto specificamente introdotto dal DM 2 agosto 2019 e delle caratteristiche del Dossier "semplificato" per la negoziazione dei prezzi in 648 (2).

Il primo elemento è la percezione da parte di alcuni esperti di una visione ambigua della 648: da una parte si presenta come modalità atta a rendere disponibile un farmaco non in sviluppo in una situazione di comprovato bisogno clinico insoddisfatto o per motivi di economicità; dall'altra si presenta come approccio analogo all'*Early Access Program* (EAP), ovvero un accesso anticipato a farmaci in sviluppo, come accade in altri Paesi, in particolare in Francia (4).

Da questa considerazione nasce la necessità di distinguere gli aspetti relativi all'offerta di un'opportunità terapeutica in assenza di opzioni di provata efficacia (spirito originale della norma) da quelli relativi invece all'*early access* (approccio condizionato dall'introduzione del criterio economico), adattando conseguentemente il processo negoziale, in

considerazione del fatto che non è l'azienda farmaceutica a presentare la richiesta.

Alcune proposte discusse dal *panel* sono state, per esempio, la possibilità di definire a priori le situazioni nelle quali la negoziazione potrebbe non essere necessaria, come nel caso di utilizzo di farmaci ad ampia diffusione in *setting* rari che non impattano in modo significativo sul budget della spesa farmaceutica.

In merito all'EAP è stata avanzata la proposta di ammettere temporaneamente i farmaci a rimborso con *pay-back* della differenza tra prezzo negoziato e prezzo temporaneo, cioè quello applicato a seguito della valutazione CTS e fino all'uscita della determina di P&R, stabilendo un limite di validità dell'inserimento in lista 648 (p. es., 12 mesi) e di fatturato (p. es., 50 milioni €), come clausola di salvaguardia.

In ogni caso, tutti i partecipanti sono stati d'accordo in merito alla necessità di un riordino complessivo delle attuali norme che regolano gli usi speciali dei farmaci: Legge 648/96, Legge 326/03, uso compassionevole (5).

L'uso della costo-efficacia nella negoziazione dei prezzi

Il secondo *panel* ha espresso delle valutazioni sul ruolo attuale e, soprattutto, prospettico della costo-efficacia, come strumento di valutazione della coerenza tra costo e beneficio per paziente trattato.

La discussione è stata informata, oltre che da quanto previsto dalle nuove Linee Guida (2), da due aspetti rilevanti sotto il profilo regolatorio. Il primo è che il CPR può attribuire a un nuovo farmaco un premio di prezzo rispetto a uno o più comparatori solo se viene dimostrata una superiorità clinica (art. 3, comma 6 del Decreto 2 agosto 2019). La CTS può esprimere una valutazione su altre dimensioni di valore (p. es., modalità di somministrazione più accettabile per i pazienti) potenzialmente utili per una valutazione comparativa, ma in generale queste non rientrano nella valutazione del CPR per concedere un premio di prezzo, a meno che non si traducano in un giudizio CTS di effettivo valore terapeutico aggiunto. Il secondo è che lo stesso DM 2 agosto 2019 ha previsto che nella negoziazione dei prezzi l'AIFA tenga conto, sulla base dei presumibili dati di consumo, anche dei vincoli finanziari previsti dalla vigente normativa sulla spesa farmaceutica (art. 3, comma 11 del Decreto 2 agosto 2019), reiterando quindi un approccio di *silos budget*, con il rischio di non dare il giusto valore ai costi evitati (e incrementali) dal SSN e dalla società nel suo complesso per effetto del nuovo farmaco. È stato peraltro evidenziato che le informazioni sui costi evitati (e incrementali) vengono incluse nelle analisi di impatto sul budget sottomesse dalle imprese, ma l'argomento non è stato oggetto di discussione nel gruppo di lavoro, che si è focalizzato sugli studi di costo-efficacia, e meriterebbe un approfondimento a parte sulla metodologia e sulle fonti utilizzate, nonché sulla qualità dei dati.

Il *panel* ha sottolineato come la costo-efficacia sia lo strumento più completo di valutazione del rapporto costo/beneficio di un nuovo farmaco rispetto ad alternative terapeutiche e che, di conseguenza, il suo utilizzo debba essere effettivamente implementato. In particolare, e in linea con il principio di una relazione stretta tra premio di prezzo e valore terapeutico aggiunto, il gruppo di lavoro ha suggerito come la

costo-efficacia sia utile solo in presenza di un effettivo valore terapeutico aggiunto, per determinare la coerenza tra costo incrementale e valore incrementale. In assenza di un valore terapeutico aggiunto, si dovrebbe ricorrere a una semplice analisi di minimizzazione dei costi. Andrebbe quindi corretto il principio per cui un'analisi di costo-efficacia sia sempre utile e si dovrebbe affermare, inoltre, che nella valutazione dei costi incrementali debbano essere inseriti i costi netti (incrementali ed evitati) a carico del SSN (e della società nel suo complesso, se necessario), oltre a quelli della sola terapia farmacologica.

La costo-efficacia, per quanto sia considerata l'evidenza economica più rilevante per la negoziazione del prezzo (che deve in primo luogo ispirarsi alla logica del *value-for-money*) deve essere integrata con:

- valutazioni di dimensioni del valore non pienamente "catturate" dalla costo-efficacia, quali, per esempio il valore per la sanità pubblica generato dal lancio di un nuovo antibiotico, dato il suo contributo (se appropriatamente utilizzato) alla riduzione delle resistenze agli antibiotici, o la presenza di un rilevante *unmet need*;
- analisi di impatto sul budget (spesa SSN e spesa per farmaci), in quanto le scelte di P&R devono essere, oltre che efficienti dal punto di vista allocativo, anche sostenibili.

Un terzo elemento di discussione è stato quello dei valori-soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia. La disponibilità di evidenze sul rapporto incrementale di costo-efficacia e di analisi di sensibilità che ne verificano la robustezza rispetto a variazioni dei parametri utilizzati fornisce un utile supporto alla negoziazione di P&R. Tuttavia, l'introduzione di valori di riferimento è utile per supportare effettivamente la negoziazione di prezzo: tali *benchmark* possono essere definiti come range di valori soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia o valori di riferimento riferiti a prodotti con caratteristiche simili in termini di gravità della patologia target e livello di *unmet need*.

Il *panel* ha affrontato non solo il ruolo della costo-efficacia nel Dossier di P&R, ma anche il tema della gestione del processo negoziale, raccomandando un'interazione preliminare tra AIFA e imprese e suggerendo nello specifico che lo *scoping meeting* già previsto dal DM del 2 agosto 2019 possa avvenire prima della sottomissione del dossier di P&R, con tracciatura dei risultati tramite verbale e coinvolgimento degli uffici AIFA. Tale *scoping meeting* può essere utile per impostare l'analisi di costo-efficacia, con riferimento in particolare:

- alla scelta di uno o più comparatori, possibilmente con il coinvolgimento della CTS;
- alla stima del costo unitario dei trattamenti alternativi;
- ad altri aspetti, tra cui la struttura del modello di costo-efficacia.

L'anticipazione *ex ante* della discussione di tematiche critiche potrebbe produrre peraltro un'accelerazione del processo negoziale, per quanto, comunque, secondo i dati EFPIA/IQVIA, i tempi di negoziazione in Italia siano in linea con quelli di diversi altri Paesi europei (superiori a Germania e UK, dove però non esiste una regolazione diretta dei prezzi, e inferiori a Francia e Spagna) (6).

Con riferimento sempre al processo negoziale il *panel* ha auspicato un'interazione sistematica tra imprese e AIFA (Settore HTA ed Economia del Farmaco e, in particolare, Ufficio Valutazioni Economiche) sull'analisi e sui suoi risultati, con un eventuale ricalcolo, come è avvenuto per i report tecnico-scientifici pubblicati (3), del rapporto incrementale di costo-efficacia, qualora si rendesse necessario variare alcuni parametri utilizzati, da discutere con le imprese e a successivo supporto del CPR.

È stato infine raccomandato un aumento della trasparenza del processo valutativo, con riferimento in particolare:

- a maggiori dettagli rispetto a quelli esistenti sulla qualità dello studio da parte dell'Ufficio VE (p. es., schema CHEERS sul reporting) (7);
- alla pubblicazione di report economici (costo-efficacia e budget impact), utili per tutti gli *stakeholder* e, in particolare, per le Regioni: come già specificato, sono stati pubblicati al momento quattro report tecnico-scientifici su terapie geniche (4).

A conclusione dei lavori del *panel*, sono state condivise due ultime raccomandazioni. La prima è di effettuare rivalutazioni in *real-life* in caso di incertezza sull'entità del beneficio nella popolazione reale, prevedendo *ex ante* il disegno dello studio *post-marketing*. La seconda è di seguire il suggerimento delle Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzi (2) che prevedono l'uso, nella valutazione dei costi, della prospettiva sia del SSN sia della società nel suo complesso. Le stesse Linee Guida suggeriscono anche di riportare entrambi i risultati nelle due diverse prospettive.

Conclusioni

Il quarto Seminario di Mogliano ha rappresentato una nuova occasione di confronto tra soggetti differenti per competenze tecniche e ruolo professionale in una logica di multidisciplinarietà.

L'approccio multidisciplinare è fondamentale e riflette la complessità della politica del farmaco che richiede una collaborazione tra diversi soggetti nel rispetto dei ruoli, ma con un ascolto attento delle esigenze reciproche, per trovare soluzioni che convergano sugli stessi obiettivi. Ciò può avere importanti effetti, rendendo il nostro SSN più efficiente nel prendersi carico dei suoi pazienti e più trasparente nell'interazione tra i diversi portatori di interesse. Un ulteriore effetto indotto per il nostro Paese è quello di renderlo più attrattivo per gli investimenti, favoriti dalla chiarezza e dalla stabilità delle regole.

I due gruppi di lavoro hanno affrontato tematiche complesse sotto il profilo tecnico e del processo decisionale ma con l'obiettivo di fornire proposte concrete e soluzioni anche di natura operativa, rispetto a una riforma del quadro regolatorio di cui si riconoscono i significativi passi in avanti. Tuttavia, il nuovo quadro regolatorio da una parte ha parzialmente deluso le aspettative di un cambiamento più marcato, orientato al dialogo, alla collaborazione, alla semplificazione, al superamento dei *silos* e a una reale implementazione dei processi di valutazione dell'impatto delle tecnologie HTA

(*Health Technology Assessment*) e dall'altra prevede importanti misure di implementazione.

Per quanto i temi affrontati siano diversi ma intrinsecamente collegati (si pensi alla scelta dei comparatori, fondamentale anche per l'analisi di costo-efficacia), i due gruppi di lavoro si sono caratterizzati per una sostanziale convergenza sui principali cambiamenti attesi in termini di processo. In particolare, i due *panel* hanno condiviso l'opportunità:

- di una maggiore interazione tra soggetti regolatori e portatori di interesse (tra cui imprese e referenti di associazioni di pazienti e di tutela dei diritti dei cittadini) in fase di disegno e di implementazione delle politiche e di gestione dei processi negoziali;
- di una maggiore chiarezza e trasparenza del metodo utilizzato per le valutazioni e la negoziazione, ai fini di una loro riproducibilità. Per questo obiettivo è stata sottolineata l'importanza di esplicitare gli ambiti di intervento, le tempistiche e i referenti (Commissioni, Gruppi di esperti, Uffici AIFA, ecc.).

A tali indicazioni riferite al processo di valutazione e decisione sulle condizioni di accesso al mercato, si sono aggiunti suggerimenti specifici sulle tematiche oggetto di discussione. L'auspicio è che tali indicazioni rappresentino spunti di riflessione utili per la futura politica del farmaco in Italia.

Acknowledgements

La quarta edizione del Seminario di Mogliano è stata organizzata da Dephaforum e realizzata grazie al contributo di Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Galápagos Biopharma Italy, Gilead, GSK, Ipsen, Italfarmaco, Menarini, MSD, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Servier, Shionogi, Teva.

Disclosures

Authors' contributions: Giovanni Apolone e Patrizia Popoli (coordinatori), Antonio Addis, Renato Bernardini, Alessia Brigido, Pier Luigi Canonico, Francesca Caprari, Francesco Damele, Filippo De Braud, Sara Manurita, Lara Pippo, Roberta Rondena, Cecilia Saleri, Alessandra Sinibaldi, Federico Spandonaro, Pierluigi Viale, Elena Visentin, Giuseppina Zapparelli sono i componenti del primo panel (Identificazione dei comparatori nel processo di valutazione dei farmaci e valutazione degli endpoint. Negoziazione dei prezzi dei medicinali da inserire in lista 648/96).

Claudio Jommi e Giovanna Scroccaro (coordinatori), Valentina Acciai, Andrea Ardizzoni, Alberto Bortolami, Stefano Centanni, Chiara Cernetti, Americo Cicchetti, Giorgio Corsico, Francesco Saverio Mennini, Irene Olivi, Federica Parretta, Stefania Pulimeno, Massimo Riccaboni, Giuseppe Rossi, Cristian Stefanoni sono i componenti del secondo panel (L'uso della costo-efficacia nella negoziazione dei prezzi).

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article. The authors declare the following competing interests.

CJ reported receiving research grants from Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene (now BMS), EuroQoL Foundation, FSK, Gates Foundation, Gilead, Janssen Cilag, Lundbeck, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Takeda, Teva and Zambon; participated in conferences organized by

Dephaforum, Economia Sanitaria, MA Provider, 3P Solutions and has been member of advisory boards funded by Amgen, AstraZeneca, BIP, BMS, Celgene (now BMS), CSL Behring, Dephaforum, Gilead, GSK, Incyte, MA Provider, MSD, Roche, Sanofi, Simon & Kucher, Takeda, Wellmera (now Alira Health);

GA, GS, AA, RB, ABo and **PP** declare no conflict of interest;

AA reported receiving consulting fees and/or honoraria from BMS, AstraZeneca Roche, MSD, Sanofi, Eli-Lilly, Takeda, Bayer;

VA and **ABr** are employees of Ipsen;

GB is an employee of Dephaforum;

PLC reported serving as advisory board member and receiving honoraria from Alexion, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Celgene (now BMS), Chiesi, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Dephaforum, Eli Lilly, Galápagos Biopharma Italy, Gilead, GSK, GW, HANSA, Incyte, Intexo, Ipsen, IQVIA, Janssen Cilag, Jazz Pharmaceuticals, Kyowa Kirin, Leo Pharma, Lundbeck, Menarini, Novartis, MA Provider, MSD, Pierre Fabre, Regulatory Pharma Net, Roche, Sanofi, Simon & Kucher, Takeda, Vifor, Wellmera, Zambon and 3P Solutions;

FC is an employee of Alexion Pharma;

SC reports research grants and/or speaker fees from GSK, Chiesi, Valeas, Sanofi, Guidotti, AstraZeneca and Menarini and served as advisory board member for GSK and AstraZeneca;

CC is an employee of and holds stock in Beigene;

AC reported receiving grants from Merck, Amgen, Sanofi-Genzyme, MSD, Roche, Aegerion, Tesaro Bio, Blue Bird Bio, Astra Zeneca, Eli Lilly, Pfizer, Janssen Cilag, Biomarin, Mylan, Otsuka, Abbvie, Leopharma, Boehringer, Intercept, Gilead, Ipsen, Shire, UCB, CSL Behring, Vifor, Coloplast, Galápagos Biopharma Italy, Novartis, Servier, Gilead, Integra;

GC is an employee of Amgen;

FD is an employee of Sanofi;

FdB reported receiving consulting fees from Roche, NMS Nerviano Medical Science, Sanofi, MSD, Incyte, Menarini, Pierre Fabre and participated in conferences organized by BMS, Merck Group, MSD, Pfizer, Servier, Sanofi, Roche, Amgen, Incyte, Dephaforum; additionally participated to advisory boards funded by EMD Serono, BMS, Novartis, AstraZeneca, MSD, Dephaforum, Incyte;

SM and **GZ** are employees of BMS;

FSM reported receiving research grants from Abbvie, Abbott, Amgen, Angelini, Alexion, Astellas, AstraZeneca, Avexis, Bayer, Biogen, BMS, Boston Scientific, Celgene (now BMS), Daiichi Sankyo, Gilead, Ipsen, Incyte, Janssen Cilag, Lundbeck, MSD, Novartis, Organon, Roche, Pfizer, Sanofi, Takeda, Teva, Vifor; participated in conferences organized by Dephaforum, Economia Sanitaria, MA Provider, 3P Solutions The Bridge Foundation, Motore Sanità, KOS; participated in advisory boards funded by AstraZeneca, Avexis, Abbott, BMS, Celgene (Now BMS), Dephaforum, Edra, Gilead, Lundbeck MA Provider, MSD, McCann, Novartis, Organon, Roche, Sanofi, Serono, Simon&Kucher, Takeda, Wellmera (now Alira Health);

IO and **LP** are employees of CSL Behring;

FP is an employee of Abbvie;

SP is an employee of Teva Italia;

MR reported receiving research grants from Roche; participated in conferences organized by Dephaforum, MA Provider, 3P Solutions and in advisory boards funded by Astellas and MSD.

GC reported receiving honoraria for participation in advisory boards from Abbvie, Amgen, Janssen Cilag, Jazz, Servier and participating in conferences organized by Dephaforum, Economia Sanitaria, MA Provider, 3P Solutions;

CSa is an employee of AstraZeneca;

AS and **EV** are employees of Galápagos Biopharma Italy;

FS reported receiving research grants from Amgen, Biogen Idec, Biomarine, Boehringer-Ingelheim, Celgene (now BMS), Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Genzyme, Janssen Cilag, Gore, Lundbeck, MSD Italia, Nestlé Health Science, Novartis, Novo Nordisk, Obi, Pfizer, Roche; participated in conferences organized by 3P Solutions, Aristeia, Dephaforum, Doctom, Dynamicom, Editree, Emeeting, MA Provider, Medic, OIC, Panacea, Regia Congressi, Seed, Sics, Sidera, Valid Insight and participated in advisory boards funded by Accord,

Amgen, Allergan, Arvelle Th., Celgene (now BMS), Eli Lilly, Genzyme, GW Pharmaceutical, Galápagos Biopharma Italy, Janssen Cilag, Novartis, Sanofi, Servier, Takeda;
CSt is an employee of Pfizer;

PV received research grants from MSD, Pfizer, Shionogi, Gilead and participated in advisory boards funded by Angelini, Gilead, Menarini, Mundipharma, MSD and Pfizer.

Financial support: This study received no grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Decreto Ministeriale 2 agosto 2019. Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- AIFA. Linee-Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. Versione 1.0, 2020. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- AIFA. Report tecnico-scientifici per specialità medicinale. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- HAS (Haute Autorité de Santé). Authorisation for early access to medicinal products: HAS assessment doctrine. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- AIFA. Accesso precoce al farmaco e uso off-label. [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- Newton M, Scott K, Troein P. VP. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey (April 2022). [Online](#). Accessed June, 10, 2022.
- Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022;25(1): 10-31. [CrossRef PubMed](#)

Valutazione economica di treosulfan in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

Chiara Bini¹, Martina Paoletti¹, Andrea Marcellusi¹, Carlo Tomino², Francesco Saverio Mennini^{1,3}

¹Faculty of Economics, Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy

²Scientific Direction, IRCCS San Raffaele Roma, Rome - Italy

³Institute for Leadership and Management in Health – Kingston University London, London - UK

Economic evaluation of treosulfan in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Objective: To assess the cost-effectiveness and economic sustainability of treosulfan plus fludarabine compared with busulfan plus fludarabine as a conditioning treatment for malignant disease prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) in adult patients in Italy.

Method: The two theoretical cohorts of patients aged ≥ 60 years with acute myeloid leukaemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) were pooled and followed over time using a partitioned survival model with cycles of 28 days. Patients can transition between a post-HSCT recovery/remission state (Event-Free Survival state, EFS state), a relapsed/progressed disease state, and a death state. A lifetime horizon for cost-effectiveness analysis and a 5-years' time horizon for budget impact analysis were used. The perspective of the Italian National Health Service was adopted. Utility values were obtained from published sources. Costs included: drug acquisition, HSCT procedure, management and treatment of adverse reactions, graft-versus-host disease (GvHD) and health states, end of life treatment. Discounting of 3% per year was applied for both costs and outcomes according to Italian guidelines. Sensitivity was tested through both one-way and probabilistic analyses.

Results: Cost-effectiveness analysis showed that treosulfan is both more effective and less expensive compared with busulfan (+1.08 life-years, +0.95 quality-adjusted life-years per patient and $-\text{€ } 41,388$ per patient). On the side of economic sustainability, the introduction of treosulfan in the market could generate a cumulative decrement of the expense incurred by NHS of about $-\text{€ } 212,063$ over five years.

Conclusion: Treosulfan could represent a cost-effective and sustainable treatment alternative from the perspective of the NHS.

Keywords: Acute Myeloid Leukaemia, alloHSCT, Myelodysplastic syndrome, Treosulfan

Introduzione

Il trapianto con cellule staminali ematopoietiche (*Haematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT) e le terapie di condizionamento comportano diverse procedure complesse che richiedono un alto livello di competenza e sono di

conseguenza associati a costi complessivi elevati. La terapia di condizionamento contribuisce notevolmente al successo del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (AlloTCSE) e, in quanto tale, può avere un impatto sui costi post-trapianto, come quelli relativi alla ricaduta post-TCSE, alla tossicità legata al trattamento e alle complicanze precoci e tardive legate al trattamento.

Dal momento che non risultano disponibili Linee Guida sulla scelta dei regimi di condizionamento ottimali, la pratica clinica risulta variabile tra i vari paesi. Ciò è dovuto principalmente alla mancanza di prove comparative derivanti da studi clinici controllati randomizzati di fase 3 (1-3). I dati del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) indicano l'irradiazione corporea totale, busulfano in combinazione con ciclofosfamide o fludarabina e fludarabina in combinazione con melfalan come i regimi di condizionamento più comunemente utilizzati per i pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) e sindrome mielodisplastica (SMD) sottoposti a TCSE mieloablattivo o a intensità

Received: April 13, 2022

Accepted: September 6, 2022

Published online: October 5, 2022

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

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



ridotta (4) (Fig. 1). La combinazione a dose ridotta di busulfano e fludarabina rappresenta uno dei regimi di condizionamento a intensità ridotta più frequentemente utilizzato e ampiamente accettato, in particolare per i pazienti con LMA e SMD (5-7). Di conseguenza, tale combinazione è risultata essere il *competitor* selezionato nello studio clinico di treosulfan più fludarabina MC-FludT.14/L (8,9).

Treo-sulfan rappresenta il primo farmaco con indicazione approvata nell'ambito del regime di condizionamento del trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) del bambino e dell'adulto affetti da patologia oncologica e non oncologica ad alto rischio di tossicità.

A oggi non sono stati individuati specifici studi farmacoeconomici condotti in Italia o in altri paesi in riferimento al treosulfan. L'obiettivo dello studio farmaco-economico qui di seguito riportato è quello di valutare l'impatto in termini di costo-efficacia di treosulfan in combinazione con fludarabina come parte del trattamento di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (AlloTCSE) rispetto al trattamento di condizionamento con busulfano in combinazione con fludarabina in pazienti adulti con patologie maligne.

In particolare, nell'analisi sono state considerate la leucemia mieloide acuta (LMA) e la sindrome mielodisplastica (SMD). Al fine di valutare la sostenibilità economica dell'introduzione sul mercato di treosulfan in combinazione con

fludarabina da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è stata inoltre condotta un'analisi di impatto sul *budget* considerando non solo i costi di acquisizione dei farmaci ma anche il costo derivante dal percorso diagnostico terapeutico dei pazienti con LMA e SMD.

Metodi

Entrambe le analisi, costo efficacia e impatto sul *budget*, sono state effettuate nella prospettiva del SSN, dunque considerando i soli costi diretti sanitari (costo visite, trattamenti, monitoraggio, gestione eventi avversi, ecc.). Al fine di intercettare costi e benefici di treosulfan in combinazione con fludarabina come parte del trattamento di condizionamento prima del TCSE e dal momento che il TCSE rappresenta un trattamento potenzialmente curativo, per l'analisi di costo-efficacia è stato ipotizzato un orizzonte temporale *lifetime* (40 anni).

Con riferimento all'analisi di impatto sul *budget* è stato considerato un orizzonte temporale pari a 5 anni. Vista l'incertezza sui cambiamenti futuri del mercato, non si è ritenuto necessario un orizzonte temporale più lungo. Sia i costi che gli outcome sono stati scontati a un tasso del 3% annuo come comunemente assunto in analisi di questo genere (10). L'analisi è stata condotta tenendo conto delle Linee Guida CHEERS 2022 (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022) (11) (Materiale Supplementare).

Popolazione eleggibile e quote di mercato

Per il 2022 in Italia sono attesi circa 1.907 trapianti allogenici (GITMO, Gruppo Italiano per il trapianto di midollo osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare (12)); di questi, i pazienti che sono eleggibili al trattamento con treosulfan e che quindi al momento risultano trattati con busulfano sono i pazienti con LMA (802), i pazienti con SMD (159) e i pazienti con ALL abitualmente trattati con terapia radiante, pari a circa un terzo dei pazienti con ALL ($315/3 = 105$) (Tab. I) (12). La popolazione eleggibile a treosulfan risulta in questo modo pari a 1.066 pazienti. Nello scenario attuale, la distribuzione di questi pazienti tra i regimi di condizionamento attualmente disponibili in Italia a base di busulfano è stata estrapolata attraverso i dati IQVIA (dati aggiornati a dicembre 2018). Con riferimento allo scenario alternativo in cui si assume che una quota di pazienti con LMA e SMD verrà trattata con il nuovo farmaco è stato assunto che il 15% dei pazienti verrà trattato con treosulfan. Nella Tabella II sono riportate le quote di mercato associate a ciascun trattamento con riferimento al caso-base e allo scenario in cui si assume l'introduzione di treosulfan sul mercato.

TABELLA I - Trapianti allogenici, indicazioni GITMO 2022 (12)

	N
ALL (eleggibili a treosulfan → circa un terzo)	105
LMA	802
SMD	159
ALL+LMA+SMD	1.066

ALL: Leucemia linfoblastica acuta; LMA: Leucemia mieloide acuta; SMD: Sindrome mielodisplastica.

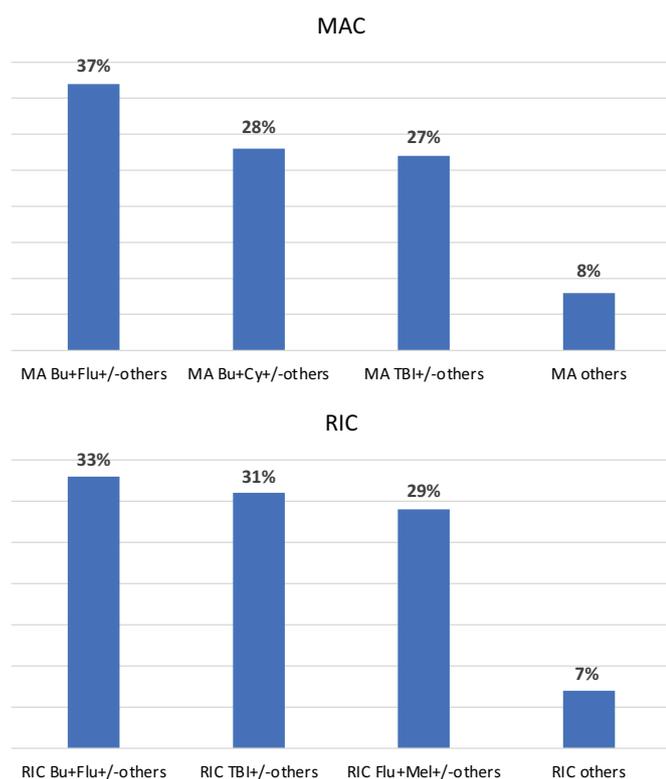


Fig. 1 - Regimi di condizionamento comunemente usati in LMA e SMD sottoposti a TCSE. Dati CIBMTR 2007-2017 (4).

Abbreviazioni: allo: allogenico; bu: busulfan; cy: cyclophosphamide; flu: fludarabine; HSCT: haematopoietic stem cell transplantation; MAC: myeloablative conditioning; Mel: melphalan; RIC: reduced-intensity conditioning; TBI: total body irradiation.

TABELLA II - Quote di mercato

Trattamento	Caso-base	Scenario
TREOSULFAN	0%	15%
BUSULFANO G1	31%	26%
BUSULFANO G2	36%	31%
BUSULFANO G3	33%	28%
Totale	100,0%	100,0%

G1: Generico 1; G2: Generico 2; G3: Generico 3.

Struttura del modello

L'analisi è stata condotta a partire dal modello impiegato per la valutazione di treosulfan in UK (13). Le due coorti teoriche di pazienti di età ≥ 60 anni con LMA e SMD sono state raggruppate e seguite nel tempo mediante un modello di sopravvivenza partizionato (*partitioned survival model*) con cicli di durata pari a 28 giorni (Fig. 2).

I pazienti entrano nel modello dopo aver ricevuto un TCSE e il passaggio tra i diversi stati di salute è determinato dalle curve di sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) e di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS). Nel modello di sopravvivenza partizionato la coorte teorica raggruppata di pazienti con LMA e SMD ha la possibilità di muoversi tra lo stato di recupero/remissione post-TCSE (stato EFS), lo stato di ricaduta di malattia o progressione di malattia e lo stato di morte. Il modello di sopravvivenza partizionato permette di modellizzare l'appartenenza a ciascuno stato di salute direttamente mediante le curve di sopravvivenza riportate negli studi clinici. Tale modello presenta il vantaggio di non dover sottostare a ipotesi più restrittive di norma presenti nei modelli markoviani, come, per esempio, la necessità di trasformare i dati osservati in probabilità di transizione.

Dal momento che il treosulfan rappresenta una terapia di condizionamento che influisce sull'efficacia del TCSE e che costituisce una procedura terapeutica con costi considerevoli e impatti a lungo termine, un modello ad albero decisionale non sarebbe stato in grado di catturarne con precisione i benefici a lungo termine.

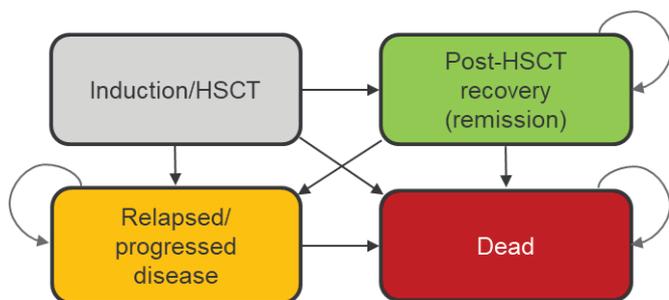


Fig. 2 - Schema di *partitioned survival model* per la coorte teorica di pazienti di età ≥ 60 anni con LMA e SMD post TCSE (13).

Dati di efficacia

Le evidenze di efficacia impiegate in questa analisi derivano dallo studio clinico MC-FludT.14/L (8,9). Lo studio

clinico MC-FludT.14/L è uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico internazionale di non inferiorità per valutare l'efficacia e la sicurezza di treosulfan in combinazione con fludarabina rispetto a busulfano a dose ridotta in combinazione con fludarabina come terapia di condizionamento per il TCSE allogenico negli adulti con LMA e SDM considerati non ideali alla terapia di condizionamento standard. Con un totale di 570 pazienti randomizzati, questo studio rappresenta il più grande RCT prospettico mai eseguito per il confronto di due regimi di condizionamento.

La popolazione di pazienti considerata nel modello conserva le caratteristiche della popolazione arruolata nello studio clinico MC-FludT.14/L. I dati di OS ed EFS provenienti dallo studio clinico MC-FludT.14/L rappresentano gli *input* chiave del modello.

I dati di sopravvivenza sono stati registrati per la durata della sperimentazione clinica (fino a 1.586 giorni); di conseguenza, al fine di fornire una stima della sopravvivenza per l'intero orizzonte temporale dell'analisi (*lifetime*), è risultato necessario adattare delle specifiche curve parametriche ai dati clinici. La modellizzazione delle curve di OS e EFS è stata effettuata sulla base di quanto emerso dall'analisi condotta dall'unità di supporto alle decisioni del NICE (13,14). In base alle raccomandazioni fornite dal NICE (13,14), per entrambi i bracci di trattamento e per entrambe le curve (EFS e OS) è stato considerato il modello di cura log-normale non misto (*non-mixture-cure models*, NMCM). L'approfondimento circa l'adattamento delle curve di EFS e OS ai diversi modelli è consultabile nella valutazione condotta in UK per treosulfan (13).

Mortalità

Dal momento che il TCSE rappresenta un trattamento potenzialmente curativo, in accordo con il team di clinici con esperienza nel trattamento della LMA e della SDM consultati ai fini dell'analisi, a 5 anni dal trapianto il modello considera un "punto di cura". Questo dato è stato ulteriormente confermato da un secondo gruppo di esperti, il quale ha affermato che la mortalità a lungo termine risulta influenzata, oltre che dall'eziologia del TCSE, dalle complicanze o dagli esiti a lungo termine relativi al TCSE stesso. Prima del punto di cura la mortalità viene definita dalle curve parametriche di OS ed EFS e, dopo tale punto, questa viene determinata dalle tavole di mortalità della popolazione generale aggiustate per il tasso di mortalità standardizzato (SMR) per il TCSE.

Gli SMR per i pazienti con TCSE sono stati ottenuti dallo studio di Martin et al. 2010 (15), il quale ha stimato gli SMR per una coorte di pazienti sottoposti a TCSE per il trattamento di varie patologie, tra cui LMA e SDM (15). Dopo il confronto con il team di esperti clinici, all'interno dell'analisi è stato deciso di impiegare l'*hazard ratio* stimato dallo studio di Martin et al. e utilizzato dal NICE nella valutazione di una nuova tecnologia per la LMA (16) pari a 2,3.

Questo approccio di modellizzazione della mortalità a lungo termine è risultato appropriato per la popolazione LMA + SDM in quanto il team di esperti riteneva che la capacità da parte di una minoranza di pazienti con LMA o SDM di ricaduta molto tempo dopo la procedura di TCSE fosse importante da catturare poiché la maggior parte degli eventi di morte dopo

5 anni dal trapianto risulterebbe attribuibile al TCSE piuttosto che alla ricaduta da LMA o SDM. Al fine di tenere conto di questa piccola popolazione di pazienti con ricaduta tardiva, questo approccio è stato utilizzato sia per l'OS sia per l'EFS. L'approfondimento circa l'adattamento della mortalità nel lungo termine è consultabile nella valutazione condotta in UK per treosulfan (13).

Qualità di vita e stima delle utilità

I dati sulla qualità di vita non sono stati raccolti all'interno dello studio clinico MC-FludT.14/L, pertanto le stime di utilità sono state identificate attraverso una revisione sistematica della letteratura (17).

Per gli stati di salute di induzione/TCSE e recupero post-TCSE le stime di utilità sono state ottenute dal lavoro di Grulke et al. 2012 (18); dal momento che tale studio ha stimato la qualità di vita dei pazienti prima e dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche mediante il questionario EORTC QLQ-C30, al fine di predire i dati EQ-5D si è resa necessaria una mappatura dei risultati del lavoro di Grulke et al. Al fine di effettuare tale mappatura sono stati raccolti diversi algoritmi (19,20); per questa analisi è stato scelto l'algoritmo di Proskorovsky et al. 2014 (19) in quanto è risultato essere l'algoritmo tale da produrre l'insieme più plausibile di valori EQ-5D mappati per lo studio QLQ-C30 (Grulke et al. 2012). Inoltre, tale algoritmo è stato utilizzato dal NICE nella valutazione di una nuova tecnologia per il trattamento della leucemia mieloide acuta con oltre il 30% di blasti nel midollo osseo (TA399 (21)); tale lavoro del NICE è stato identificato come riferimento per la stima dell'utilità associata alla ricaduta e alla disutilità degli eventi avversi.

Per la stima delle utilità associate allo stato di salute di ricaduta/progressione, sono state impiegate le valutazioni del NICE TA399 (21) e TA545 (20); anche in questo caso i dati EQ-5D sono stati ottenuti mediante l'applicazione dell'algoritmo di Proskorovsky et al. 2014.

Per ciascuna stima di utilità sono stati calcolati dei moltiplicatori di disutilità; tali moltiplicatori sono stati stimati tenendo conto della funzione di utilità della popolazione generale e dell'età media dei pazienti arruolati in ciascuno studio sulla qualità di vita impiegato nell'analisi (Grulke et al. 2012. e TA399 e TA545). I moltiplicatori sono stati successivamente applicati alla funzione di utilità generale della popolazione in modo tale da produrre funzioni di utilità per ciascuno stato di salute in corrispondenza di ciascuna età (da 0 a 100 anni). L'approccio del moltiplicatore è stato impiegato sia per produrre funzioni di utilità per ciascuno stato di salute sia per generare la curva di ricaduta/progressione relativamente al recupero post-TCSE a breve termine (≤ 6 mesi) (17).

Nella Tabella III sono riportate le stime di utilità impiegate nel modello per ciascuno stato di salute.

Al fine di ottenere stime sulla qualità della vita associata alla malattia da trapianto contro l'ospite (graft-versus-host disease, GvHD) è stata condotta una revisione delle letture (17). Sulla base dello studio di Kurosawa et al. 2016 (22) alla GVHD è stata associata una disutilità pari a 0,12 (Tab. IV).

Le disutilità associate agli altri eventi avversi di grado 3-4 inclusi nel modello, sono state ottenute dallo studio TA399 (21) sulla base delle diverse mappature dei dati QLQ-C30 (Tab. IV). Tali disutilità sono state distribuite in base alla durata media di ciascun evento avverso.

TABELLA III - Stime di utilità per stato di salute

Stime di utilità per lo stato di cura funzionale/TCSE	Utilità	Età media dei pazienti	Moltiplicatore di disutilità	Fonte
Induzione/TCSE	0,558	42,5	0,623	Grulke 2012 (18); Proskorovsky 2014 (19)
Recupero post-TCSE (breve termine)				
Dimissione	0,660	42,5	0,738	
≤ 6 mesi	0,756	42,5	0,845	Grulke 2012 (18); Proskorovsky 2014 (19)
7-12 mesi	0,818	42,5	0,915	
Recupero post-TCSE (lungo termine)				
Anno 2	0,822	42,5	0,919	
Anno 3	0,822	42,5	0,919	Grulke 2012 (18); Proskorovsky 2014 (19)
Anno 4+	0,870	42,5	0,973	
Curato funzionalmente	0,870	42,5	0,973	Assunto uguale all'anno 4+
Stime di utilità per lo stato di ricaduta/progressione	Utilità	Età media dei pazienti	Moltiplicatore di disutilità	Fonte
Ricaduta/progressione				
Ricaduta/progressione (LMA)	0,623	75,0	0,809	TA399/TA545 (20,21); Proskorovsky 2014 (19)
Ricaduta/progressione (SDM)	0,623	75,0	0,809	Assunto uguale a LMA

TABELLA IV - Stime di disutilità

Disutilità associate a GvHD	Disutilità	Età media dei pazienti	Moltiplicatore di disutilità	Fonte
GvHD cronica estesa	-0,120	51,4	-0,139	Kurosawa 2016 (22)
GvHD acuta in stadio III-IV	-0,120	51,4	-0,139	Assunto uguale a GvHD cronica
Disutilità associate agli altri eventi avversi	Disutilità	Età media dei pazienti	Moltiplicatore di disutilità	Fonte
Eventi avversi di grado \geq III	-0,024	75,0	-0,032	TA399/TA545 (20,21)
Infezione grave	-0,024	75,0	-0,032	
Diarrea grave	-0,024	75,0	-0,032	
Grave arrossamento/desquamazione della pelle	-0,024	75,0	-0,032	Assunto uguale alla stima per gli eventi avversi di grado \geq III
Emocromo anormalmente basso	-0,024	75,0	-0,032	

Parametri di costo

All'interno dell'analisi sono stati considerati il costo di acquisizione dei farmaci e della procedura TCSE, i costi di gestione e trattamento relativi a ciascuno stato di salute ed evento avverso, il costo della GvHD e il costo associato alle cure di fine vita.

Con riferimento al costo di somministrazione, dal momento che nella sperimentazione clinica non vi è stata alcuna differenza nei tempi di somministrazione di treosulfan e busulfano (120 minuti), all'interno dell'analisi è stato assunto che tale costo sia catturato dalla stima del costo ospedaliero stimato per la procedura di TCSE.

Il costo di acquisizione per treosulfan e busulfano è stato calcolato considerando i regimi di somministrazione presenti nello studio clinico. Il costo del busulfano è stato stimato mediante una media dei costi relativi alle 3 confezioni generiche ponderata per le rispettive quote di mercato (Tabella A supplementare) e relativi all'anno 2018. I trattamenti concomitanti considerati nel modello per i pazienti trattati con busulfano sono risultati i seguenti: fenitoina, fludarabina, globulina anti-timociti (ATG) (solo per i pazienti con donatore abbinato non collegato, *Matched unrelated donor*), ciclosporina (e.v. e orale), metotrexato e calcio folinato. Tali trattamenti concomitanti sono stati considerati anche per il treosulfan a eccezione della fenitoina. Ciascun costo di acquisizione è stato calcolato considerando il peso o la superficie corporea (BSA). Il modello ha considerato il peso medio e il BSA medio presenti nello studio clinico e relativi alla popolazione totale (rispettivamente pari a 80,2 kg e a 1,931 m²). Per tutti i trattamenti concomitanti è stato considerato il costo al mg più basso. I costi associati allo spreco non sono stati considerati. La Tabella A supplementare riporta la modalità di somministrazione e il costo di acquisizione per ciascun trattamento considerato all'interno dell'analisi.

Il costo del TCSE è stato stimato mediante il flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) nazionale dal 2014 al 2016 mediante la selezione di tutti i ricoveri con intervento principale o secondario tra quelli presenti nella Tabella B supplementare.

Attraverso tale metodologia, il costo del ricovero per TCSE è risultato essere pari a € 37.401,81.

Tenendo conto dei costi di acquisizione sopra riportati e del costo del TCSE, il costo totale della terapia con treosulfan è risultato pari a € 53.817,14, mentre il costo totale della terapia con busulfano è risultato pari a € 44.870,29.

Le voci di costo impiegate per la valorizzazione degli stati di salute e la frequenza con cui ciascuna risorsa sanitaria viene impiegata per la gestione e il trattamento dei pazienti all'interno di ciascuno stato di salute sono riassunte rispettivamente nelle Tabelle V e VI. I costi associati a ciascuno stato di salute comprendono il costo delle giornate di ospedalizzazione, i costi di monitoraggio, il costo delle trasfusioni e il costo dei farmaci.

In particolare, con riferimento allo stato di salute di recupero post-TCSE, i costi sono stati considerati distinguendo tra recupero post-TCSE a breve termine (\leq 6 mesi e 7-12 mesi) e recupero post-TCSE a lungo termine (12-24 mesi e $>$ 24 mesi). I costi associati agli stati di recupero post-TCSE a breve termine e a lungo termine tra i 12 e i 24 mesi sono stati ottenuti dalla valutazione del NICE TA545 e convertiti in valori in euro, in quanto dalla letteratura non sono emersi dati relativi al contesto nazionale. Il costo associato al recupero post-TCSE a lungo termine oltre i 24 mesi è stato individuato mediante il supporto del team di esperti clinici e valorizzato mediante il tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica (23). Il costo annuo relativo al monitoraggio dopo i 24 mesi è risultato pari a € 79,32 corrispondente a un costo per ciclo pari a € 6,10.

Con riferimento al costo dello stato di ricaduta/progressione, i costi sono stati stimati distinguendo tra ricaduta precoce ($<$ 12 mesi) e tardiva ($>$ 12 mesi). I costi associati alla ricaduta sono stati stimati considerando i costi delle giornate di degenza, i costi di monitoraggio, il costo delle trasfusioni (piastrine e globuli rossi) e i costi associati alla somministrazione dei farmaci.

In particolare, con riferimento ai costi dei farmaci, per le ricadute precoci sono stati considerati i costi di somministrazione dell'azacitidina, della chemioterapia di salvataggio (mitotraxone, etoposide, citarabina) e della chemioterapia palliativa (idrossicarbamide); per le ricadute tardive sono stati considerati i costi di somministrazione del regime FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, idarubicina e G-CSF) e il costo di un secondo TCSE, calcolato come costo medio tra il costo

TABELLA V - Costi associati agli stati di salute di recupero post-TCSE e di ricaduta/progressione

Recupero post-TCSE			
Recupero post-TCSE a breve termine			
≤ 6 mesi	Costo unitario	€ 5.673,56	Fonte
7-12 mesi		€ 3.897,60	NICE TA545 (18) (valori convertiti in euro mediante il tasso di cambio)
Recupero post-TCSE a lungo termine			
12-24 mesi	Costo unitario	€ 1.405,92	Fonte
> 24 mesi		€ 6,10	NICE TA545 (18) (valori convertiti in euro mediante il tasso di cambio) KOL opinion + tariffario nazionale specialistica (21)
Costi di monitoraggio per recupero post-TCSE a lungo termine > 24 mesi			
Analisi del sangue	Costo unitario	€ 5,78	Fonte costo
Visita di ematologia		€ 20,66	Tariffario nazionale specialistica codici 90.62.2 e 91.49.2 (21) Tariffario nazionale specialistica codice 89.7 (21)
Ricaduta/Progressione			
Risorsa	Costo unitario	Costo per ciclo	Fonte costo
Giorno di ricovero	€ 674,00	€ 1.759,14	Libro verde sulla spesa pubblica (costo medio per giornata di degenza a livello nazionale) (22)
Monitoraggio	Costo unitario	Costo per ciclo	Fonte costo
Biopsia del midollo osseo	€ 48,86	€ 1,47	Tariffario nazionale specialistica codice 41.31 (21)
Macchie di sangue periferico	€ 3,42	€ 2,53	Tariffario nazionale specialistica codice 90.63.4 (21)
Analisi del sangue	€ 5,78	€ 48,15	Tariffario nazionale specialistica codici 90.62.2 e 91.49.2 (21)
Estrazioni di DNA e RNA per test molecolari	€ 59,05	€ 8,86	Tariffario nazionale specialistica codice 91.36.5 (21)
Costo totale per ciclo		€ 61,00	
Trasfusioni di sangue	Costo unitario	Costo per ciclo	Fonte costo
Globuli rossi	€ 171,62	€ 820,32	Lucioni et al. 2013 (23)
Piastrine	€ 725,91	€ 4.246,56	(attualizzati al 2021)
Costo totale per ciclo		€ 5.066,88	

totale della terapia con treosulfan e il costo totale della terapia con busulfano. Per il calcolo dei costi dei farmaci somministrati per via endovenosa è stato considerato uno spreco del 100% della parte restante del farmaco.

Il costo dei trattamenti somministrati ai pazienti nello stato di salute di ricaduta/progressione sono riportati nella Tabella C supplementare.

All'interno di questa analisi è stato considerato anche il costo dell'innesto contro la malattia dell'ospite (*graft versus host disease*, GvHD) distinguendo la GvHD cronica estesa dalla GvHD acuta in stadio III-IV. Dal momento che dalla letteratura nazionale non è emerso alcuno studio di valutazione economica che riportasse il costo di questo evento, la valorizzazione di entrambe le GvHD è stata effettuata mediante lo studio francese di Robin et al. 2017 (24), impiegato anche nello studio di costo-efficacia condotto in UK dal NICE (17). Al fine di prevenire una potenziale sovrastima dei costi di GvHD, il costo della GvHD cronica è stato ottenuto come differenza di costo tra il gruppo con e senza GvHD cronica, mentre il

costo della GvHD acuta è stato ottenuto come differenza di costo tra i pazienti con GvHD acuta in fase 0-1 e i pazienti con GvHD acuta in fase II-IV; tali costi così stimati sono risultati rispettivamente pari a € 6.877,20 e pari a € 17.469,13 (Tabella D supplementare).

Per la GvHD cronica e la GvHD estesa in stadio III-IV sono state utilizzate rispettivamente una durata media di 9 e 2,5 mesi sulla base dello studio TA545 e dell'opinione di clinici esperti. Dal momento che la GvHD cronica non può verificarsi fino al giorno 100, le stime di incidenza utilizzate riflettono gli eventi avvenuti tra il giorno 100 e il giorno 731, mentre le stime di incidenza degli eventi acuti fanno riferimento ai primi 100 giorni.

Oltre ai costi della GvHD sono stati considerati i costi degli eventi avversi di grado ≥ 3 per i quali risultava, da trial clinico, un'occorrenza pari almeno all'1% (Tab. VII). Le stime di incidenza per tali eventi avversi fanno riferimento ai primi 28 giorni. I costi per ciascun evento avverso sono stati ottenuti dalla letteratura nazionale o dal tariffario nazionale delle

TABELLA VI - Frequenze delle risorse sanitarie impiegate per la gestione degli stati di salute di recupero post-TCSE e di ricaduta/progressione

Recupero post-TCSE		
Costi di monitoraggio per recupero post-TCSE a lungo termine > 24 mesi	Frequenza/ciclo	Fonte frequenza
Analisi del sangue	0,25	Expert opinion (1 volta ogni 4 mesi)
Visita di ematologia	0,25	
Ricaduta/Progressione		
Risorsa	Frequenza/ciclo	Fonte frequenza
Giorno di ricovero	2,61	TA399 (19)
Monitoraggio	Frequenza/ciclo	Fonte frequenza
Biopsia del midollo osseo	0,03	TA399 (19)9
Macchie di sangue periferico	0,74	
Analisi del sangue	8,33	
Estrazioni di DNA e RNA per test molecolari	0,15	
Trasfusioni di sangue	Frequenza/ciclo	Fonte frequenza
Globuli rossi	4,78	TA399 (19)
Piastrine	5,85	

TABELLA VII - Stime di incidenza cumulativa per trattamento e costo per ciascun evento avverso considerato nell'analisi

Evento avverso	Busulfano	Treosulfan	Durata (giorni)	Costo per evento	Fonte durata	Fonte costo
GvHD cronica estesa	26,70%	19,70%	273,9	€ 6.877,20	Circa 9 mesi (TA545)	Robin et al. 2017 (24)
GvHD acuta in stadio III-IV	8,10%	6,40%	76,1	€ 17.469,13	Circa 2,5 mesi (TA545)	
Mucosite orale	6,00%	4,40%	2,2	€ 310,00		Mickisch et al. 2010 (27)
Nausea	4,90%	2,60%	3,3	€ 375,00	Analisi dei costi UK (NHS 2017/18)	DRG 182 (25)
Diarrea	0,70%	1,10%	3,3	€ 2.465,00		Media DRG 182 e 183 (25)
Vomito	1,40%	0,40%	3,3	€ 1.712,00		
Aumento dell'alanina aminotransferasi	2,80%	4,80%	15,1	€ 2.159,00	Basato sull'analisi dei dati a livello di paziente dello studio di fase III	Wehler et al. 2017 (28)
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	2,10%	4,10%	8,7	€ 2.159,00		
Neutropenia febbrile	4,90%	4,40%	4,1	€ 2.387,75		Lazzaro et al. 2013 (29)
Sepsi	0,40%	2,20%	6,1	€ 5.493,00		DRG 576 (25)
Infezione polmonare	0,70%	1,10%	5,4	€ 2.924,50	Analisi dei costi UK (NHS 2017/18)	Media DRG 89 e 90 (25)
Anoressia	1,40%	1,50%	3,2	€ 2.275,00		Media DRG 296, 297 e 428 (25)
Sincope	1,40%	0,00%	2,0	€ 1.698,50		Media DRG 141 e 142 (25)
Rash maculo-papulare	1,10%	0,70%	16,0	€ 15,93	Basato sull'analisi dei dati a livello di paziente dello studio di fase III	Cetirizina (10 mg/die) + doxiciclina (100 mg/die) + desametasone (4 mg/die) per 7 giorni (Favaretto et al. 2017 (30))

prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (25). Per tutti gli eventi avversi è stato considerato il costo del ricovero ad eccezione del rash, in quanto secondo l'opinione dei clinici esperti i pazienti con rash non richiedono una degenza in ospedale ma vengono trattati con terapie steroidee sistemiche.

Con riferimento al costo associato al trattamento di fine vita, non essendo emerso dalla letteratura alcuno studio specifico che abbia tentato di stimare tale costo per la popolazione di pazienti con LMA e SMD, è stato impiegato il costo ottenuto dal lavoro di Johnston et al. pubblicato nel 2012 (26) e riferito ai pazienti con melanoma arruolati nello studio

MELODY in Italia, Francia e Regno Unito. Tale costo, attualizzato al 2021, è risultato pari a € 1.219,11.

Metodologia statistica e analisi di sensibilità

Al fine di considerare la variabilità intrinseca dei dati utilizzati nel modello, sono state condotte un'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) e un'analisi di sensibilità deterministica (DSA). La prima è stata condotta secondo un approccio probabilistico (*Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA*), facendo variare tutti i parametri contemporaneamente, ciascuno secondo una determinata distribuzione probabilistica (Tabella E supplementare). In particolare, sono state impiegate la distribuzione Gamma per i costi, l'età e la BSA, la distribuzione Normale per i coefficienti dell'algoritmo di Proskorovsky e la distribuzione Beta per il sesso, le utilità e per i punteggi associati alle dimensioni che compongono la QoL nel lavoro di Grulke. Inoltre, sono state effettuate 1.000 simulazioni Montecarlo al fine di rappresentare graficamente sia il piano di costo-efficacia sia la *Cost Effectiveness Acceptability Curve* (CEAC).

La seconda analisi prevede un approccio deterministico a una via in cui i risultati del modello sono ottenuti facendo variare un parametro del modello alla volta in funzione della variabilità riscontrata in letteratura o assunta dagli autori.

Per entrambe le analisi, con riferimento a ciascun parametro, è stata assunta una variabilità pari al 20%. In particolare, relativamente all'analisi di sensibilità deterministica, per alcuni parametri sono state assunte le seguenti variazioni:

- quota di mercato di treosulfan: Min = 5%, Max = 25%;
- numero pazienti eleggibili: Min = -20%, Max = caso-base + pazienti trattati grazie alla legge 648 del 23 dicembre 1996 (pari a circa 260 pazienti/anno);
- costo associato agli stati di salute: $\pm 5\%$;
- costo associato alla gestione e al trattamento degli eventi avversi: $\pm 5\%$.

È stata inoltre condotta un'analisi di scenario al fine di valutare l'impatto sui risultati dell'impiego di ulteriori distribuzioni parametriche per la modellizzazione delle curve di OS ed EFS.

Risultati

Nella Tabella VIII sono riportati i risultati dell'analisi di costo-efficacia condotta per il confronto di treosulfan in combinazione con fludarabina come parte del trattamento di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (AlloTCSE) rispetto al trattamento di condizionamento con busulfano in combinazione con fludarabina.

Rispetto al busulfano, il treosulfan rappresenta l'alternativa meno costosa (-€ 41.388) e più efficace (1,08 LYs e 0,95 QALYs incrementali rispetto al trattamento di confronto), risultando dunque dominante rispetto al busulfano.

L'ICER risultante è pari a -€ 38.167/LY, mentre, se si considera anche l'aggiustamento per la qualità della vita, il valore dell'ICUR risulta pari a -€ 43.728/QALY.

TABELLA VIII - Risultati di costo-efficacia: orizzonte temporale life-time

Orizzonte temporale: Lifetime		
	Treo sulfan	Busulfano
Anni di vita (LYs)	9,28	8,19
Anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs)	6,83	5,89
Sopravvivenza libera da eventi	€ 115.411,67	€ 103.857,45
Ricaduta/progressione (LMA)	€ 36.465,98	€ 70.121,10
Ricaduta/progressione (SDM)	€ 20.615,71	€ 39.642,33
Morte	€ 1.225,51	€ 1.486,11
Costi totali	€ 173.718,86	€ 215.106,99
Treo sulfan vs Busulfano		
LYs incrementali	1,08	
QALYs incrementali	0,95	
Sopravvivenza libera da eventi	€ 11.554,22	
Ricaduta/progressione (LMA)	-€ 33.655,13	
Ricaduta/progressione (SDM)	-€ 19.026,62	
Morte	-€ 260,61	
Costi incrementali	-€ 41.388,13	
Treo sulfan vs Busulfano		
ICER (LY)	Dominante	-€ 38.167,54
ICUR (QALY)	Dominante	-€ 43.727,83
Orizzonte temporale: 5 anni		
	Treo sulfan	Busulfano
Anni di vita (LYs)	3,36	3,01
Anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs)	2,47	2,18
Costi totali	€ 142.247,47	€ 142.567,19
Treo sulfan vs Busulfano		
LYs incrementali	0,35	
QALYs incrementali	0,30	
Costi incrementali	-€ 319,72	
Treo sulfan vs Busulfano		
ICER (LY)	Dominante	-€ 924,39
ICUR (QALY)	Dominante	-€ 1.081,87

Tenendo conto di un orizzonte temporale pari a 5 anni, il treosulfan resta dominante rispetto al busulfano, con un ICER pari a -€ 924/LY e un ICUR pari a -€ 1.082/QALY.

Di seguito sono rappresentati i risultati dell'analisi di impatto sul *budget* confrontando lo scenario senza treosulfan con lo scenario in cui si ipotizza l'introduzione della nuova tecnologia per questo specifico *setting* di pazienti.

Nella Tabella IX sono riportati i risultati cumulati di *budget impact* considerando un numero di pazienti eleggibili al trattamento con treosulfan pari a 1.066. Il modello ha stimato una riduzione della spesa per il Servizio Sanitario Nazionale al quinto anno dall'introduzione di treosulfan sul mercato pari a -€ 212.063.

Le Figure 3 e 4 riportano gli impatti sul *budget* per voce di costo e totali.

L'analisi di sensitività deterministica mostra i valori assunti dall'ICUR al variare, volta per volta, di uno dei parametri considerati all'interno del modello. L'ICUR è risultato particolarmente sensibile a variazioni dei parametri logaritmici della distribuzione lognormale NMCM applicata all'OS di busulfano e treosulfan (Fig. 5).

La curva di accettabilità di costo-efficacia (Fig. 6) mostra come, con una disponibilità a pagare € 30.000/QALY, la probabilità che il treosulfan sia costo-efficace rispetto al busulfano sia pari a circa il 77,4%.

L'analisi di sensitività deterministica condotta per l'analisi di impatto sul budget mostra come il risultato a 5 anni risulti particolarmente sensibile alle variazioni delle quote di mercato di treosulfan: considerando una quota di mercato per il treosulfan pari al 5%, al quinto anno di analisi si otterrebbe

una riduzione cumulata dei costi pari a -€ 70.688, mentre, considerando una quota pari al 25%, tale riduzione risulterebbe pari a -€ 353.438 (Fig. 7).

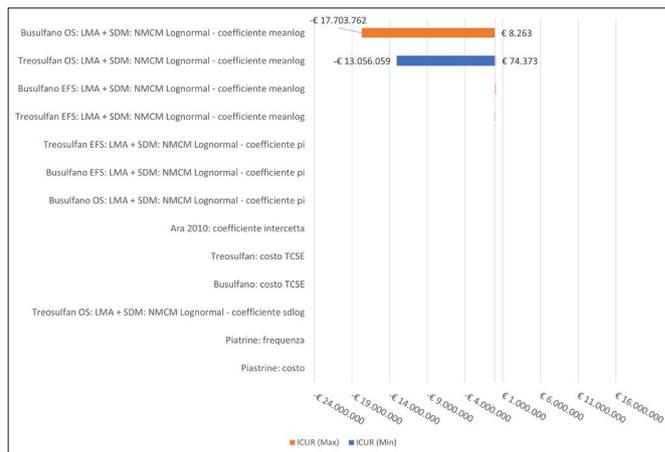


Fig. 5 - Grafico tornado: Analisi di costo-efficacia.

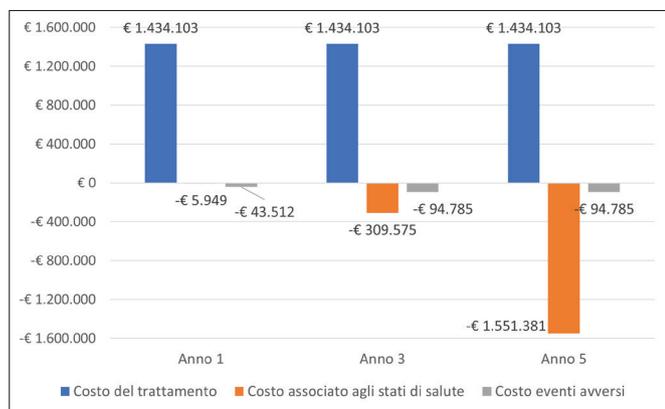


Fig. 3 - Impatti cumulati sul budget per voce di costo.

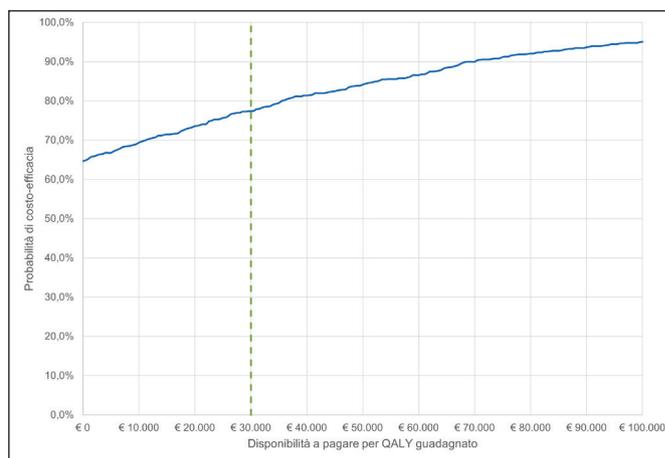


Fig. 6 - Curva di accettabilità di costo-efficacia.

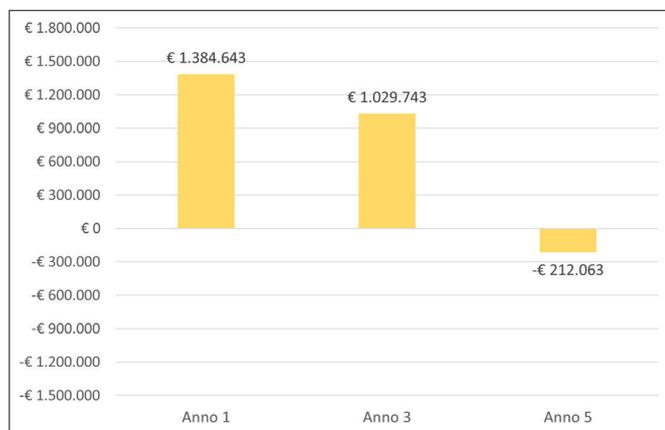


Fig. 4 - Impatti cumulati totali sul budget.

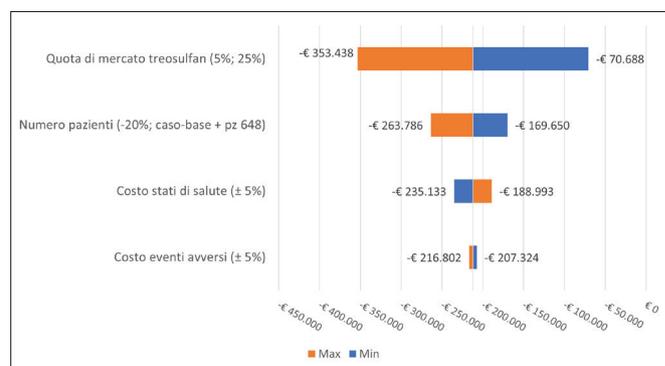


Fig. 7 - Grafico tornado: Analisi di impatto sul budget.



TABELLA IX - Risultati dell'analisi di impatto sul budget (costi cumulati)

Anno 1	Caso-base	Scenario	Impatto sul budget
Costo del trattamento	€ 47.833.610,5	€ 49.267.713,9	€ 1.434.103,4
Costo associato agli stati di salute	€ 59.745.112,7	€ 59.739.164,1	-€ 5.948,6
Costo eventi avversi	€ 2.380.421,7	€ 2.336.910,0	-€ 43.511,7
Totale anno 1	€ 109.959.144,9	€ 111.343.788,0	€ 1.384.643,1
Anno 3 (cumulati)	Caso-base	Scenario	Impatto sul budget
Costo del trattamento	€ 47.833.610,5	€ 49.267.713,9	€ 1.434.103,4
Costo associato agli stati di salute	€ 88.278.799,6	€ 87.969.224,2	-€ 309.575,4
Costo eventi avversi	€ 3.739.083,1	€ 3.644.298,1	-€ 94.785,0
Totale anno 3	€ 139.851.493,2	€ 140.881.236,2	€ 1.029.743,0
Anno 5 (cumulati)	Caso-base	Scenario	Impatto sul budget
Costo del trattamento	€ 47.833.610,5	€ 49.267.713,9	€ 1.434.103,4
Costo associato agli stati di salute	€ 104.744.541,9	€ 103.193.160,5	-€ 1.551.381,4
Costo eventi avversi	€ 3.739.083,1	€ 3.644.298,1	-€ 94.785,0
Totale anno 5	€ 156.317.235,5	€ 156.105.172,5	-€ 212.063,0

Infine, adottando la distribuzione Gompertz per la curva di OS (poiché vi sono risultati associati i valori minori di AIC e BIC) e il modello di cura log-normale misto per la curva di EFS, l'ICUR e l'impatto sul budget a 5 anni sono risultati rispettivamente pari a -€ 43.789/QALY e pari a -€ 236.149; adottando il modello di cura log-normale misto per entrambe le curve, l'ICUR e l'impatto sul budget a 5 anni sono risultati rispettivamente pari a -€ 46.082/QALY e pari a -€ 296.694.

Discussione

Il regime di condizionamento pre-trapianto ha l'obiettivo di eradicare la malattia di base e di raggiungere l'immunosoppressione per il paziente. Tale scopo si ottiene mediante l'associazione di farmaci chemioterapici o impiegando regimi di condizionamento che associno la chemioterapia a trattamenti radianti.

L'efficacia del trapianto allogenico dipende dal bilancio tra la capacità antitumorale del programma trapiantologico (intensità del regime di condizionamento ed effetto Graft-versus-Leukaemia, GvL) e la riduzione delle maggiori complicanze del trapianto medesimo (danno d'organo, infezioni, severità e durata della Malattia Graft-versus-Host, GvHD).

Le strategie TCSE emergenti che si concentrano sia sull'aumento dell'attività antitumorale del regime di condizionamento senza aumentarne la tossicità sia sull'aumento dell'effetto GvL promettono il successo finale del trapianto di CSE.

Un programma trapiantologico dovrebbe idealmente comprendere un regime di condizionamento dotato di una buona attività antineoplastica ma con scarsa o nulla tossicità sulle mucose e sugli organi e un livello di immunosoppressione adeguato a facilitare l'attecchimento delle stesse cellule staminali ematopoietiche (CSE).

Sono state sviluppate diverse alternative ai regimi di condizionamento standard con l'obiettivo di ridurre la tossicità senza compromettere gli effetti antitumorali.

La combinazione treosulfan/fludarabina, un regime di condizionamento mieloablativo a tossicità ridotta, ha dimostrato di migliorare significativamente i risultati di sopravvivenza in pazienti adulti con Leucemia mieloide acuta (LMA) o Sindrome mielodisplastica (SMD) rispetto a un condizionamento a intensità ridotta (RIC) busulfano/fludarabina, con una significativa riduzione della mortalità correlata al trapianto (TRM) e una migliore sopravvivenza in termini di Sopravvivenza libera da eventi (EFS) e di Sopravvivenza Globale (OS).

Il farmaco treosulfan presenta, quindi, caratteristiche di innovatività importanti quale trattamento di condizionamento prima del TCSE in pazienti adulti con condizioni di fragilità: in uno studio randomizzato di fase III, treosulfan ha dimostrato un vantaggio sulla sopravvivenza libera da malattia e globale in pazienti con leucemia acuta mieloide e mielodisplasia, anziani e con comorbilità. Il vantaggio sulla sopravvivenza si è realizzato attraverso una significativa riduzione della mortalità trapiantologica rispetto al controllo standard con dosi di busulfano a ridotta intensità.

Ovviamente, la modellizzazione effettuata in questo studio presenta dei limiti. In particolare, le utilità associate a ciascuno stato di salute e le disutilità relative agli eventi avversi ottenute dalla letteratura fanno riferimento a pazienti la cui età media non corrisponde all'età media della popolazione oggetto di studio; tali stime, come riportato in precedenza, sono state comunque applicate alle utilità della popolazione generale per età, dunque mediante queste ultime è stato possibile, anche se in maniera limitata, tenere conto dell'età media della popolazione oggetto di studio.

Un secondo limite dello studio fa riferimento alla stima dei costi associati allo stato di recupero post-TCSE poiché, dove non siano risultati presenti dati di costo a livello nazionale,

sono stati convertiti in euro i valori pubblicati per altri paesi. Ovviamente le stime così ottenute potrebbero non risultare rappresentative dell'effettivo utilizzo di risorse sanitarie impiegate in Italia; per tale ragione, la variabilità associata al costo degli stati di salute è stata valutata all'interno delle analisi di sensibilità.

Oltre che da un punto di vista di sicurezza e di efficacia, le analisi condotte sul medicinale in relazione agli aspetti farmaco-economici hanno permesso di stimare una probabilità di costo-efficacia di treosulfan rispetto al busulfano pari a circa il 77,4% e una riduzione cumulata della spesa a carico del SSN dopo 5 anni dalla sua introduzione pari a -€ 212.063. Alla luce di questi risultati, tenendo conto delle assunzioni alla base del modello e delle approssimazioni che si sono rese necessarie al fine di stimare alcuni parametri di *input* in assenza di dati provenienti dalla letteratura relativamente al contesto nazionale (come per esempio il costo degli stati di salute di recupero post-TCSE a breve termine e a lungo termine tra i 12 e i 24 mesi), è possibile affermare come il treosulfan possa rappresentare un'alternativa di trattamento meno costosa e più efficace rispetto ai trattamenti a base di busulfano.

Conclusioni

Le analisi condotte in questo studio hanno dimostrato come il treosulfan in combinazione con fludarabina, come parte del trattamento di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (AlloTCSE) in pazienti adulti con LMA o SMD, possa rappresentare un'alternativa di trattamento costo-efficace e sostenibile dal punto di vista del SSN. Secondo il parere dei clinici coinvolti nell'analisi, tali risultati possono ritenersi rilevanti anche per i pazienti con patologie maligne che non sono state coperte attraverso questo modello.

Disclosures

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

Financial support: This study was supported by an unconditional grant from Medac pharma s.r.l.

Bibliografia

- Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124(3):344-353. [CrossRef PubMed](#)
- Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(1):43-53. [CrossRef PubMed](#)
- Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):749-756. [CrossRef PubMed](#)
- D'Souza A, Fretham C. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides. 2018; [Online](#) (Accessed March 2022)
- Kröger N, D.W. Beelen, and D.A.f.K.-u.B.e.V. für die DAG-KBT. Conditioning. Allogeneic stem cell transplantation [In German]. 2018; [Online](#) (Accessed March 2022)
- Gorin NC, Labopin M, Boiron JM, et al; Acute Leukemia Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. Results of genotypical hemopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for acute myelocytic leukemia: higher doses of stem cells infused benefit patients receiving transplants in second remission or beyond—the Acute Leukemia Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3959-3966. [CrossRef PubMed](#)
- Kröger N, Bornhäuser M, Ehninger G, et al; German Cooperative Transplant Study Group. Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2003;82(6):336-342. [CrossRef PubMed](#)
- Beelen DW, Trensche R, Stelljes M, et al., Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 2020. 7(1): e28-e39. [CrossRef PubMed](#)
- Beelen DW, Trensche R, Stelljes M, et al. Final Results of a Prospective Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Treosulfan/Fludarabine to Reduced Intensity Conditioning with Busulfan/Fludarabine Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly or Comorbid Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Blood* 2017; 130 (S1): 521. [CrossRef](#)
- Associazione Italiana di Economia Sanitaria. Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche Sanitarie*. 2009;10(2):91-99. [Online](#) (Accessed March 2022)
- CHEERS 2022 Checklist, [Online](#) (Accessed March 2022)
- Riunione Nazionale GITMO - Bologna 06 / 07 maggio 2019. Volume redatto dalla Segreteria Scientifica e di Presidenza con il contributo dei referenti delle attività GITMO, DataBase Nazionale, CNT e IBMDR. [Online](#) (Accessed March 2022)
- National Institute fo Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal Treosulfan with fludarabine for malignant disease before allogeneic stem cell transplant [ID1508]. [Online](#) (Accessed March 2022)
- National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit (NICE DSU), TSD 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. [Online](#) (Accessed March 2022)
- Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1011-1016. [CrossRef PubMed](#)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA552: Liposomal cytarabine–daunorubicin for untreated acute myeloid leukaemia. *Technology Appraisal Guidance* (2018). [Online](#) (Accessed March 2022)
- NICE. Single technology appraisal. Treosulfan with fludarabine for malignant disease before allogeneic stem cell transplant [ID1508]. Document B. Company evidence submission. May 2019. [Online](#) (Accessed March 2022)
- Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):473-482. [CrossRef PubMed](#)
- Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):35. [CrossRef PubMed](#)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA545: Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia. [Online](#) (Accessed March 2022)



21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA399: Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. 2016 [cited 2019 17th April]; [Online](#) (Accessed March 2022)
22. Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, et al. Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(6):1125-1132. [CrossRef PubMed](#)
23. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale.; [Online](#) (Accessed March 2022)
24. Robin C, Hémerly F, Dindorf C, et al. Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):747. [CrossRef PubMed](#)
25. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero. [Online](#) (Accessed March 2022)
26. Johnston K, Levy AR, Lorigan P, et al. Economic impact of healthcare resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2175-2182. [CrossRef PubMed](#)
27. Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. *Br J Cancer*. 2010;102(1):80-86. [CrossRef PubMed](#)
28. Wehler E, Zhao Z, Pinar Bilir S, Munakata J, Barber B. Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. *Eur J Health Econ*. 2017;18(1):49-58. [CrossRef PubMed](#)
29. Lazzaro C, Bordonaro R, Cognetti F, et al. An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: the COSTANza study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:125-135. [CrossRef PubMed](#)
30. Favaretto A, Grossi F, Morabito A, Ravasio R. Il costo degli eventi avversi associati ad afatinib, erlotinib e gefitinib nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule con mutazione EGFR. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2017;4(1):e187-e196. [CrossRef](#)

Il valore generato dall'effetto moltiplicatore degli investimenti dell'industria del farmaco in Italia: proposte di riforma per favorire competitività e attrattività

Francesca Patarnello¹, Emiliano Briante², Federico Villa³

¹Vice-Presidente Market Access & Government Affairs, AstraZeneca Italia, Milan - Italy

²Associate Partner, The European House - Ambrosetti

³Government Affairs Manager, AstraZeneca Italia, Milan - Italy

Value generated by the multiplier effect of investments by the pharmaceutical industry in Italy: proposals to promote competitiveness and attractiveness

Pharmaceutical industry investments in Italy must be supported with a reform process that promotes simplifications to generate an attractive ecosystem that can enhance innovation. Key actions include facilitating the start-up of clinical trials, promoting public-private partnerships to support technology transfer, integrating data infrastructures to overcome the logic of silos, expanding programs for prevention and early identification of diseases, simultaneous reimbursement for therapy and diagnostic testing, and launching a structural program for early access to therapies.

The total contribution of the sector in the last 10 years to the Italian economy was € 315 bn. Looking at employment (67 thousand people employed in the sector in 2020), it is possible to estimate about 280 thousand jobs activated in Italy just in 2020.

An Altems study quantified a leverage effect of 2.77 in terms of benefits to the Italian NHS from direct investment in clinical research, which means that for every € 1 invested by companies in clinical trials, € 1.77 of additional savings were generated for the NHS. Applying the multiplier on R&D investments of the entire pharmaceutical sector in 2020 (€ 1.6 bn), we could estimate approximately € 4.4 bn in benefits for the NHS. In addition to these benefits there are the noneconomic benefits of clinical research, including early access for patients to innovative therapies, resulting in improved clinical outcomes and quality of life for patients and caregivers in general.

Keywords: Early Access, HTA, Next Generation EU, Pharma industry, Pharma policies, PNRR, R&D

Introduzione

Generare valore significa creare innovazione attraverso scienza e ricerca, contribuendo a far crescere l'economia e l'occupazione.

Il settore farmaceutico in Italia garantisce terapie a oltre 26 mln di pazienti, con un investimento in Ricerca e Sviluppo di € 1,7 mld nel solo 2021 (R&S, di cui € 700 mln in studi

clinici), supportando tecnologie digitali (92% delle imprese), Big data, Intelligenza Artificiale (IA), *Internet of Things* e robotica avanzata, impiegando direttamente 67 mila persone nel Paese (di cui il 43% donne, laureate o diplomate) e posizionandosi al primo posto tra i settori industriali per attività di welfare, formazione e sostegno alla genitorialità. A questo si aggiungono gli investimenti per la transizione digitale, che corrispondono al 150% in più rispetto alla media nazionale della manifattura (1).

A livello globale l'industria del farmaco si è trasformata attraverso l'evoluzione dei processi di R&S, produttivi, di impatto ambientale, tecnologici, di gestione dei dati e nell'utilizzo dell'IA (2). Non sempre ha però saputo trasferire efficacemente a livello locale elementi di stimolo per l'implementazione di politiche a supporto di ricerca e innovazione scientifica e industriale, finalizzata al contributo cognitivo, economico e occupazionale del Paese (3).

Dopo il Covid-19 la rilevanza di tali politiche appare più chiara, così come appaiono più chiari gli effetti generati dalla scarsità di alcuni ingredienti nelle strategie di

Received: June 10, 2022

Accepted: September 2, 2022

Published online: October 5, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Patarnello
AstraZeneca SpA
MIND – Milano Innovation District
Viale Decumano 39
20157 Milano - Italy
francesca.patarnello@astrazeneca.com



programmazione economica e sanitaria (ricerca, produzione, assetto valutativo) per garantire resilienza dei servizi sanitari e rilevanza della nazione nel confronto internazionale.

L'esperienza pandemica ha anche riavvicinato la società a una partecipazione attiva alle politiche sulle nuove tecnologie sanitarie e a una loro lettura in ottica più competitiva, in parte nazionalista o almeno europeista, del differenziale di disponibilità e reale accesso all'innovazione tra i diversi Paesi (4,5).

Questa nuova prospettiva in cui l'investimento in R&S e la "produzione di valore" tornano a essere centrali (e invece appare pericolosa la politica dell'acquisto a basso costo delle tecnologie sanitarie, con guerre di prezzo che di fatto rischiano di rendere irreperibili i beni) ci offre l'opportunità unica di rilanciare l'Italia come centro attrattivo di imprese dalla forte identità innovativa e particolarmente orientate allo sviluppo di soluzioni a elevato impatto sulla generazione di valore trasversale (sociale, sanitario, economico ecc.), enfatizzando la grande rete di ricerca pubblica già esistente nel Paese e riconosciuta a livello globale grazie alla produttività dei ricercatori italiani in termini di *impact factor* (6).

Valore economico, occupazionale e benefici per il Servizio Sanitario Nazionale

Uno studio di The European House – Ambrosetti e AstraZeneca, condotto nel corso del 2021 (7), ha consentito di quantificare il contributo al PIL italiano generato dalle attività svolte dall'azienda in Italia negli ultimi 10 anni, attraverso la determinazione del valore aggiunto diretto, indiretto, indotto e catalizzato dall'azienda (il valore aggiunto è calcolato come: valore della produzione – [costi di acquisto delle materie prime + variazione rimanenze delle materie prime + costi per servizi + costi per godimento di beni di terzi + oneri diversi di gestione]). All'attività diretta di impresa, si aggiungono gli acquisti di beni e servizi in Italia, gli studi clinici avviati nel Paese e le partnership commerciali e produttive, che generano l'attivazione di filiere economiche per effetto degli acquisti di beni e servizi e delle relative subforniture, consumi delle famiglie derivanti da retribuzioni relative all'attivazione economica delle filiere, valore aggiunto diretto, indiretto e indotto di altre aziende del settore con sede in Italia per effetto delle partnership. Tutto ciò produce quindi un effetto moltiplicatore degli investimenti di 3,56 sull'intera economia: per ogni euro di valore aggiunto diretto prodotto da AstraZeneca in Italia nell'ultimo decennio, si sono generati € 2,56 addizionali nell'intera economia, con un contributo complessivo al PIL di € 5,5 mld (Fig. 1).

Il valore aggiunto delle imprese del farmaco al Paese nel 2021 ammonta a € 9,9 mld (1). Effettuando una stima a titolo esemplificativo (utilizzando come parametro le attività di AstraZeneca e stimando un valore aggiunto medio equivalente negli ultimi 10 anni), potremmo valutare approssimativamente un contributo complessivo del settore negli ultimi 10 anni all'economia italiana di oltre € 350 mld.

Guardando invece al valore occupazione generato, utilizzando lo stesso modello, è stato possibile quantificare che l'attivazione di filiere e partnership nel Paese produce un effetto moltiplicatore dell'occupazione complessivo di 4,18.

Dieci aree di intervento per rilanciare il settore del farmaco in Italia

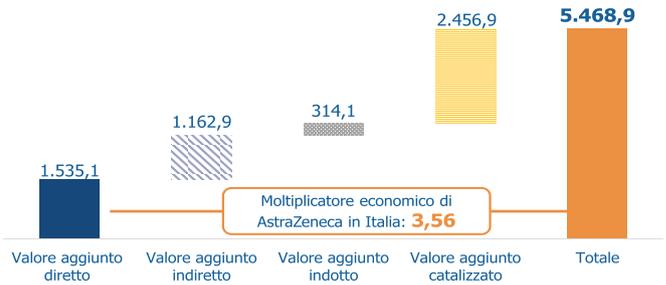


Fig. 1 - Valore aggiunto totale generato da AstraZeneca in Italia (milioni di euro), 2010-2020.

Fonte: elaborazione The European House – Ambrosetti su dati AstraZeneca e tabelle delle interdipendenze settoriali (input-output) di Istat e Aida, 2021



Fig. 2 - Occupazione diretta, indiretta, indotta e catalizzata delle attività di AstraZeneca in Italia (FTE), 2020.

Fonte: elaborazione The European House – Ambrosetti su dati AstraZeneca e tabelle delle interdipendenze settoriali (input-output) di Istat e Aida, 2021

Cioè, per ogni persona occupata direttamente dall'azienda in Italia, si attivano 3,18 ulteriori posti di lavoro nell'intera economia (Fig. 2).

Tenendo in considerazione i dati occupazionali del settore (67 mila unità nel 2021) (1), applicando lo stesso criterio utilizzato per la stima di impatto economico, è possibile quindi valutare approssimativamente 2,8 mln di posti di lavoro attivati in Italia negli ultimi 10 anni.

Analizzando i risultati di pubblicazioni che misurano i costi evitati per le strutture sanitarie derivanti dallo svolgimento degli studi clinici, i cosiddetti "Averted Costs", si evidenzia che, su un totale di quasi € 212 mln di investimenti diretti in R&S, sono stati prodotti € 376 mln di costi evitati per il SSN, con un effetto leva di 2,77, vale a dire che, per ogni euro privato investito in studi clinici, si sono generati € 1,77 di risparmio aggiuntivo per il SSN (8).

Applicando il moltiplicatore sugli investimenti in R&S di tutto il settore farmaceutico nel 2021 (€ 1,7 mld), potremmo pertanto stimare all'incirca € 4,7 mld di benefici per il SSN.

A questi vantaggi, si associano i benefici dei programmi di uso compassionevole (CUP, quantificati tra € 26,5 mln ed € 50,6 mln netti nei soli 11 programmi condotti in Italia tra il 2015 e il 2020) (9) e quelli non economici della ricerca clinica, tra cui l'accesso precoce per i pazienti alle terapie innovative, con conseguente miglioramento degli esiti clinici e della qualità di vita dei pazienti e dei caregiver in generale (10).



Semplificazione, chiarezza normativa e supporto all'innovazione: priorità per rilanciare l'attrattività dell'Italia nel post-pandemia (attraverso il PNRR)

Il programma NextGenerationEU (NGEU, c.d. Recovery Plan) (11), ha stanziato importanti risorse per il rilancio delle economie dei Paesi membri, vincolandone l'accesso all'implementazione di un piano operativo (PNRR in Italia) (12) composto da progetti e riforme per rafforzare, tra le altre cose, la resilienza dei servizi sanitari e il partenariato tra pubblico e privato per il rilancio industriale del Paese.

Si tratta di oltre € 200 mld per supportare la trasformazione della sanità (Missione 6), accelerare la digitalizzazione (Missione 1) e potenziare la ricerca (Missione 4).

Tale opportunità ha ravvivato strategie nazionali volte a favorire l'attrazione di capitali privati e che determineranno gli assetti della R&S in ambito farmaceutico e di innovazione e sviluppo tecnologico in sanità dei prossimi anni in Europa e nel mondo.

In un'UE che ha visto crescere gli investimenti in R&S meno rispetto agli USA (e dove gli Stati membri competono tra di loro per attrarre investimenti anziché collaborare per lo sviluppo complessivo dell'Area), l'Italia compete con Paesi che hanno tradizionalmente favorito insediamenti farmaceutici anche attraverso la creazione di condizioni di mercato ben regolate e non potrà competere senza un piano strategico ben definito, che inquadri 10 prioritarie aree di intervento:

1. Ricerca clinica: l'incentivo economico risulta un elemento fondamentale per migliorare l'attrattività di investimenti e ricercatori di eccellenza nel nostro Paese, ma semplificazione e sburocratizzazione delle pratiche di avvio e gestione degli studi clinici possono essere elementi differenzianti (13).

Una revisione dell'apparato normativo riguardante la ricerca clinica in generale (in linea con quanto previsto dalla Legge n. 3 dell'11 gennaio 2018) (14), che mantenga valide le semplificazioni adottate per il periodo di emergenza dal documento AIFA per la Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (15) (approvazione semplificata per gli studi correlati all'emergenza COVID-19 e parere Unico di un solo Comitato Etico in Italia, scelto tra quelli esistenti, per uno specifico protocollo), può risultare un approccio vincente, in particolare se applicata anche a tutte le altre tipologie di ricerca clinica (sperimentazioni interventistiche, con dispositivi medici, studi osservazionali, di registro o altro).

2. Innovazione e trasferimento tecnologico: l'Italia si pone tra i primi Paesi al mondo per produzione scientifica ma non ha risultati altrettanto lusinghieri per quanto riguarda il trasferimento tecnologico (6). Bisogna infatti rendere effettivamente utile per il paziente quello che è il risultato della ricerca sanitaria e biomedica. Questo vede la necessità di trovare dei partner industriali che riescano a portare all'effettiva commercializzazione il prodotto nato a seguito dell'attività di ricerca.

Il driver dell'innovazione deve essere l'alleanza pubblico-privato tra industrie, università, società scientifiche e aziende sanitarie, promuovendo: (i) lo sviluppo di

una rete di centri per il trasferimento tecnologico dedicati alle Scienze della Vita e il potenziamento degli *Hub Life Sciences* per favorire la collaborazione tra pubblico e privato; (ii) la creazione di infrastrutture digitali e di gestione dei grandi dati socio-sanitari in partnership pubblico-privato (Piattaforma Sanità Elettronica), che mettano in rete Hub di eccellenza sulla digital health in ottica pre-competitiva, al fine di favorire l'integrazione delle risorse dati e di promuovere analisi con IA per garantire scelte strategiche in ambito sanitario basate sull'evidenza.

3. Digitalizzazione, Big Data e Formazione: la rivoluzione digitale è una delle questioni più importanti in ogni settore, incluso quello della salute.

L'implementazione di tecnologie digitali sanitarie e della telemedicina devono andare di pari passo con la costruzione di sistemi che consentano la memorizzazione, l'integrazione e l'elaborazione dei dati (con modalità omogenee sul territorio nazionale), per promuovere scelte strategiche basate sull'evidenza (HTA), partendo da un aspetto fondamentale: la digitalizzazione in sanità deve essere a servizio dell'umanizzazione delle cure, incentivando sistemi che consentano di integrare le fonti e che garantiscano la semplificazione dei processi, in particolare quelli amministrativi, favorendo l'automazione del riempimento delle informazioni nei registri, nei referti elettronici, nelle liste di attesa e per quanto riguarda l'occupazione dei posti letto.

4. Prevenzione e aderenza terapeutica: lo sviluppo dei percorsi di cura deve essere accompagnato da un forte ampliamento dei piani di prevenzione, sia primaria che secondaria, affinché calino i bisogni di cura e quindi l'accesso alle prestazioni. Da un lato, è fondamentale promuovere corretti stili di vita, dall'altro è necessario ampliare i programmi di screening oncologici per l'identificazione delle neoplasie, in particolare quelle a maggiore incidenza e mortalità (p. es., cancro al polmone), gli screening test per l'identificazione di patologie croniche (p. es., malattia renale cronica) e lo screening neonatale.

Inoltre, la mancata aderenza terapeutica produce una riduzione del valore del trattamento farmacologico, con conseguente aumento dei costi per aggravamento della patologia e accesso alle prestazioni sanitarie: per prevenire che ciò accada è necessaria una forte cooperazione di tutti gli attori della filiera e la costruzione di sistemi in grado di misurare e valorizzare il beneficio per il paziente e per il SSN indipendentemente dal silos finanziario di appartenenza della spesa.

5. Territorio, prossimità e LEA: la rivoluzione dell'assistenza sanitaria territoriale è una necessità e risulta importante favorire la cooperazione e l'integrazione tra i diversi attori del sistema, rimodulando attività e processi in ottica semplificativa e stanziando le corrette risorse affinché le Regioni possano garantire le corrette implementazione e prosecuzione delle attività definite dai nuovi modelli e standard per lo sviluppo dell'Assistenza Territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale (cosiddetto DM 71).

L'interazione sinergica tra ospedale e territorio deve inoltre prevedere l'integrazione tra i servizi pubblici e

privati, rilanciando politiche socio-assistenziali e potenziando il ruolo dei MMG garantendo l'accesso alla prescrizione di farmaci innovativi e quello della farmacia dei servizi nella gestione delle cronicità.

Risulta importante poi definire una riforma complessiva dei LEA, promuovendo l'integrazione sociosanitaria e il monitoraggio dei Livelli Essenziali delle prestazioni sociali, superando le grandi disparità presenti oggi tra le varie Regioni e aree d'Italia. Un caso emblematico riguarda la disponibilità dei test diagnostici, strettamente collegato all'accesso alle terapie.

A questo, si deve affiancare anche un rilancio coraggioso di politiche farmaceutiche efficaci e lungimiranti (3).

6. Nuova Governance Agenzie: l'efficienza delle Agenzie del Ministero della Salute (AIFA, Agenas, ISS) è fondamentale per garantire un elevato standard qualitativo in sanità, supportare resilienza e sostenibilità del SSN, consentire l'accesso precoce per i pazienti alle migliori innovazioni farmacologiche e prevenire e gestire le situazioni emergenziali. Agenzie qualificate, agili e che agiscono in stretta cooperazione possono fare la differenza nella gestione delle situazioni anche più difficili. È pertanto necessario adeguarle agli standard europei, riducendo l'eccessiva burocrazia delle procedure:

- a. Potenziare le risorse umane qualificate delle Agenzie (valorizzando l'esperienza maturata all'interno), consentendo maggiore flessibilità nel coinvolgimento di esperti esterni, centri universitari e HTA.
- b. Strutturare un coordinamento più forte tra le diverse Agenzie e i vari enti nazionali e regionali, limitando la sovrapposizione di attività e favorendo il dialogo strutturale tra i diversi uffici, oltre che con i diversi attori del sistema salute.
- c. Rivalutare il ruolo dei diversi organi di gestione, indirizzo e controllo, organi consultivi e uffici, definendo in modo chiaro competenze e procedure, supportando riproducibilità delle decisioni e trasparenza delle scelte e semplificando i processi interni.
- d. Definire in modo chiaro il ruolo delle Regioni all'interno delle Agenzie, favorendo l'omogeneizzazione dei principi cardine dei SSR, in particolare relativamente alle politiche di accesso al farmaco.
- e. Prevedere un approccio più sincrono delle nomine di incarichi politici, di amministrazione, di direzione o di governo inter e intra Agenzie, per limitare contrapposizioni che possono rallentare l'attività degli enti stessi, e favorire l'operatività delle scelte strategiche.

7. Early Access: è necessario aggiornare gli strumenti attivati in Italia negli anni passati che non garantiscono un costante e uniforme accesso precoce all'innovazione (a causa anche di un parziale snaturamento del loro utilizzo originario, per esempio l'uso della 648/96 a scopo economico o per i medicinali di uso consolidato) e che possono generare in alcuni casi anche ostacoli alla competitività (16,17).

Nell'immaginare un nuovo sistema di accesso precoce in Italia sarebbe rilevante:

- a. Strutturare un modello di *Early Access* che vada nella direzione avviata dall'ATU francese (*Autorisation Temporaire d'Utilisation*), riformata nel 2021 (*Accès précoce*). Tale modello ha il vantaggio di individuare requisiti di applicabilità all'accesso precoce specifici (indisponibilità di alternative e presunzione di innovatività del farmaco); prevede una durata limitata (massimo 2 anni); prevede un protocollo di raccolta dati, per produrre evidenze utili alla successiva negoziazione; introduce meccanismi di salvaguardia finanziaria, considerando che, in fase di accesso precoce, il prezzo è liberamente determinato dalle imprese (sconti in caso di superamento di tetti di spesa predefiniti e *clawback* retrospettivo in caso di prezzo successivamente negoziato inferiore a quello determinato dall'impresa stessa).
- b. I farmaci già individuati dall'EMA come eleggibili per una valutazione accelerata (*Accelerated Assessment, Adaptive Pathway e Conditional Approval*) sono ritenuti di potenziale impatto innovativo sulla salute pubblica dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) e dovrebbero pertanto beneficiare di un percorso di accesso precoce per i pazienti.

Inoltre, l'adozione del nuovo regolamento europeo sulla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) (18) può rappresentare un ulteriore elemento di necessaria accelerazione verso la costruzione di un nuovo modello di accesso precoce in Italia (il regolamento sull'HTA è stato adottato lo scorso 13 dicembre 2021, è entrato in vigore nel gennaio 2022 e si applica a partire dal gennaio 2025 per alcune categorie).

8. Oncologia di precisione: è una modalità terapeutica basata sull'impiego di farmaci in grado di agire in maniera selettiva su tumori che presentano specifiche caratteristiche molecolari, identificate tramite test per la ricerca dei biomarcatori (19).

L'approvazione del farmaco e del corrispondente test non sono contestuali in Italia, causando spesso ritardi nell'accesso reale alle terapie innovative che richiedono l'esecuzione di queste analisi molecolari e creando disparità di accesso tra le Regioni italiane, con quelle meridionali, che presentano maggiori criticità (20).

Un primo importante passo è stato l'istituzione di un fondo denominato "Fondo per i Test di *Next-Generation Sequencing* (NGS)" nella legge di bilancio 2022, con una dotazione pari a 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2022 e 2023, destinato al potenziamento dei test di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza. Inoltre, vi sono l'istituzione dei *Molecular Tumor Board* e l'individuazione dei centri per i test di profilazione genomica estesa NGS, attraverso il c.d. "Decreto PNRR" (21). Risulta però ancora essenziale:

- a. Rendere strutturale il finanziamento per il rimborso dei test per i biomarcatori (non solo NGS) e il loro inserimento nei LEA specificando le condizioni di utilizzo/rimborsabilità.

- b. Approvare contemporaneamente farmaco e test, sia in termini regolatori che di prezzo e rimborso, attraverso un lavoro congiunto delle Agenzie e del Ministero della Salute (oppure demandando questo compito all'AIFA, identificando una Commissione Consultiva ad hoc).
 - c. Definire un processo chiaro di valutazione dei test applicato a livello nazionale, identificando i criteri per la determinazione del valore degli stessi, che tengano in considerazione i più ampi benefici generati dalla medicina di precisione sul SSN.
 - d. Stabilire una raccolta dati centralizzata a livello nazionale per valorizzare i dati clinico-genomici raccolti durante i test e per favorire la conoscenza nella comprensione delle alterazioni genomiche e il loro ruolo.
- 9. Real World Evidence (RWE):** sostanziare il valore aggiunto dei farmaci nell'effettiva pratica clinica è sempre più necessario per garantire la sostenibilità del sistema premiando l'innovazione. Per questo, è fondamentale alimentare la RWE generation attraverso ampie sinergie con tutti gli attori del sistema salute (aziende, enti di ricerca, associazioni di pazienti e professionisti), considerando, quando possibile, evidenze non solo cliniche, ma anche economiche e sociali. Solo così sarà possibile compiere la trasformazione da un sistema basato esclusivamente sui grandi volumi a uno incentrato sulle persone e sul valore (a beneficio di tutte le parti coinvolte), soddisfare le aspettative dei pagatori relativamente alla qualità delle evidenze nella valutazione del valore potenziale di un farmaco e ribilanciare il potere decisionale tra regolatore/pagatore e clinico/prescrittore nel determinare l'accesso a un medicinale per il paziente (22).
- L'Italia è ben posizionata nel contesto europeo: i registri di monitoraggio AIFA sono stati (e sono tuttora) un esempio per gli altri Paesi europei, che spesso ancora stentano a tracciare l'utilizzo dei farmaci innovativi e dei pazienti nei flussi amministrativi. È prioritario utilizzare al meglio i dati raccolti (anche attraverso il sistema Tessera Sanitaria) ai fini del monitoraggio e della misurazione del "valore" dei farmaci, costruendo un'unica e solida infrastruttura nazionale che raccolga dati sanitari e amministrativi. La capacità di tracciamento dei dati RW provenienti dall'effettiva pratica clinica e l'integrazione dei database del SSN già esistenti con altre piattaforme dati innovative (e relativi sistemi di IA per la lettura) possono contribuire a una migliore valutazione della reale innovazione dei farmaci (e quindi a migliorare la definizione del prezzo degli stessi, anche attraverso nuove formule di P&R) e a una più efficace allocazione delle risorse in sanità superando i silos e premiando l'innovazione a monte del percorso di cura e assistenziale (quantificazione dei costi diretti-indiretti evitati dal valore aggiunto delle nuove terapie farmacologiche innovative, p. es., nuovi antivirali per l'epatite C).
- 10. Distribuzione dei farmaci:** negli ultimi anni, l'utilizzo sproporzionato della distribuzione diretta dei farmaci o "per conto degli enti pubblici" (DPC) presso le farmacie (al fine di ottenere un contenimento della spesa) ha

prodotto disuguaglianze regionali sia nell'accesso e nella disponibilità dei farmaci per i pazienti che nella remunerazione della filiera stessa e nella spesa farmaceutica nel complesso.

La revisione della remunerazione della farmacia, prevista dal DEF 2022 (23), dovrebbe essere correlata e funzionale alla revisione del PHT (Prontuario della Distribuzione Diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale ospedale-territorio), per favorire l'esclusione dei farmaci prescrivibili dalla medicina generale dal PHT e riportare i farmaci nel corretto canale distributivo (con focus specifico sui farmaci per la cronicità, in linea con il Piano Nazionale Cronicità), senza aggravare la spesa per il SSN, che avverrebbe con l'attuale sistema a causa del passaggio da un modello di remunerazione a fee fissa per confezione (DPC) a uno a margine percentuale sul prezzo (convenzionato).

Conclusioni

Un Paese attrattivo di investimenti che producono innovazione e valore è un Paese capace di fare scelte strategiche che portino a un quadro normativo semplice e di chiara interpretazione, che valorizza il confronto rispetto alla burocrazia, che indirizza le risorse pubbliche verso attività capaci di avere un effetto moltiplicatore sugli investimenti e sui benefici attesi per il Paese e che identifica nel partner privato un alleato nello sviluppo competitivo del Paese. I vantaggi potenziali sono trasversali: il Paese, che riforma il quadro normativo a favore delle prossime generazioni e che può beneficiare delle attività private in termini economici, occupazionali, cognitivi e tecnologici, i pazienti, che possono accedere prima all'innovazione farmacologica e ai nuovi strumenti tecnologici e digitali in sanità, e le imprese farmaceutiche, che amplificano la loro capacità di sviluppo in un contesto che promuove la cooperazione pubblico-privato per generare un valore condiviso.

Le stime elaborate, pur presentando dei limiti (gli effetti leva sono parametrati su specifiche componenti relative all'azienda analizzata e pertanto la stima sul settore è indicata a solo titolo esemplificativo), mostrano in modo chiaro l'importanza dell'attività dell'industria del farmaco non solo in ambito scientifico e tecnologico, ma anche sul piano industriale e dello sviluppo del Paese.

Le proposte di riforma elencate, per quanto trattate a livello macro e senza entrare nel dettaglio dei finanziamenti specifici necessari, possono comunque offrire spunti utili per l'avvio di tavoli di confronto con i diversi attori del sistema e aprire un processo di rilancio delle politiche sanitarie (e farmaceutiche nello specifico) in Italia.

L'industria del farmaco è per definizione multinazionale e considera in modo comparativo i diversi Paesi nella distribuzione dei propri investimenti. Gli effetti delle diverse politiche farmaceutiche (per esempio, l'assenza di una strategia chiara, così come la comunicazione della strategia stessa) indirizzano le scelte di investimento degli headquarter globali: regole certe e processi decisionali trasparenti che favoriscano l'accesso all'innovazione farmacologica per i pazienti (anche attraverso nuovi strumenti che coniughino la sostenibilità

all'accessibilità, tutelando la proprietà intellettuale, e che al tempo stesso lo comunichino in modo chiaro e affidabile) devono essere una priorità nell'agenda politica strategica dei prossimi anni.

Acknowledgments

We wish to thank Dr Andrea Macchi for editorial review of this article.

Disclosures

FP signs this article on behalf of Senior Management Team of AstraZeneca Italy, FV on behalf of the working groups "AZmindset" & "AZvalue" of AstraZeneca Italy
 Conflict of interest: FP and FV are employees of AstraZeneca Spa. EB is employee of The European House – Ambrosetti. After the completion of this work FV is no longer affiliated with AstraZeneca. FV is now Associate Director Public Affairs at Incyte (Nasdaq: INCY). 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. Indicatori Farmaceutici. Farindustria 2021,2022. [Online](#) (Accessed August 2022)
2. Pharma outlook 2030: From evolution to revolution. [Online](#) (Accessed July 2022)
3. Patarnello F, Villa F. New drug pricing criteria in Italy: considerations and proposals to support value and innovation. *Glob Reg Health Technol Assess* 2021; 8(1):131-3. [CrossRef](#)
4. Semplificazione, digital, territorio, etc.: AstraZeneca e società scientifiche a confronto sul futuro del Ssn. [Online](#) (Accessed January 2022)
5. Camera dei Deputati. Misure sanitarie per fronteggiare l'emergenza coronavirus. [Online](#) (Accessed January 2022)
6. Relazione sulla ricerca e l'innovazione in Italia. [Online](#) (Accessed August 2022)
7. Studio strategico sugli impatti e il contributo alla creazione di valore secondo il modello dei 4 Capitali di The European House – Ambrosetti. Elaborazione su dati AstraZeneca, 2021. [Online](#) (Accessed January 2022)
8. Angerame L., Cicchetti A., Di Paolo M.G., Pluchino G. 2021. Il Valore delle Sperimentazioni Cliniche in Italia: Report 2020. ALTEMS Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche. [Online](#) (Accessed August 2022)
9. Jommi C, Pantellini F, Stagi L, Verykiou M, Cavazza M. The economic impact of compassionate use of medicines. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):1303. [CrossRef PubMed](#)
10. Cavazza M, Costa F, Jommi C. Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche. Milano. Egea, 2016.
11. Piano per la ripresa dell'Europa. [Online](#) (Accessed January 2022)
12. Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza. [Online](#) (Accessed January 2022)
13. Gehring M, Jommi C, Tarricone T, Cirenei M, Ambrosio G. Towards a more competitive Italy in clinical research: the survey of attitudes towards trial sites in Europe (The SAT-EU StudyTM). *Epidemiology, Biostatistics and Public Health* 2015;12(1):e10246 [CrossRef](#)
14. Legge 11 gennaio 2018, n. 3, "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. [Online](#) (Accessed January 2022)
15. AIFA. Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19. [Online](#) (Accessed January 2022)
16. Apolone G, Ardizoni A, Buzzetti G, Clerico MA, Conte P, et al. Early Access in Oncology: Why Is It Needed?. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2019;6(1). [CrossRef](#)
17. Jommi C, Armeni P, Costa F, et al. Programmi di early access dei farmaci e managed entry agreement in Italia: i risultati di un Focus Group (programmi di early access e managed entry agreement). *Recenti Prog Med.* 2021;112(11):749-756. [CrossRef PubMed](#)
18. Regulation on Health Technology Assessment. [Online](#) (Accessed January 2022)
19. Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. [Online](#) (Accessed January 2022)
20. FAVO. Implementare le potenzialità della Medicina di Precisione in Italia. [Online](#) (Accessed January 2022)
21. DECRETO-LEGGE 6 novembre 2021, n. 152 Disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose. [Online](#) (Accessed January 2022)
22. La real world evidence si muove a sostegno del valore dei farmaci. [Online](#) (Accessed January 2022)
23. Documento di Economia e Finanza 2022. [Online](#) (Accessed January 2022)

La gestione del trattamento del paziente con diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico: un'analisi di consenso Delphi

Gian Domenico Sebastiani¹, Marta Mosca², Roberto Ravasio³, Pietro Brambilla³, Paola Raimondo³, Andrea Doria⁴

¹Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma - Italy

²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa - Italy

³MA Provider, Milano - Italy

⁴Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova - Italy

Treatment management of patients with systemic lupus erythematosus: a delphi consensus analysis

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is associated with clinical burden for the patient and organ damage. The development of therapies for SLE has been constrained by clinical and biologic heterogeneity. These represent challenges in clinical trial design and endpoint selection.

Objective: To identify the most relevant descriptors for efficacy, endpoints, disease activity, organ damage, quality of life (QoL), and Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in the treatment of SLE.

Methods: A Delphi study was conducted using a national expert panel of clinicians in the treatment of SLE. A steering committee composed of 3 opinion leaders with deep expertise in SLE treatment was defined. The steering committee analyzed and appraised the evidence, designed the Delphi study, defined the statements, and analyzed the expert panel responses. A 2-round Delphi survey was conducted. Participants were asked to rate the statements using a five-point Likert scale.

Results: Nine experts participated in the Delphi survey. After the two rounds, the consensus was reached on 18 of the 23 statements: 2 statements were included in the "efficacy" domain, 2 in the "glucocorticoid-sparing" domain, 2 in the "endpoint evaluation" domain, 4 in the "score" domain, 1 in the "disease activity" domain, 1 in the "organ damage" domain, 1 in the "QoL" domain, 2 in the "PROMs" domain, 1 in the "AIFA monitoring" domain and 2 in the "extra" domain. No statements reached consensus within the "onset" domain.

Conclusion: In this Delphi study, 18 statements across 11 domains were agreed upon for the treatment of SLE.

Keywords: Anifrolumab, Consensus, Delphi, Efficacy, Likert scale, Systemic lupus erythematosus

Introduzione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune, con sintomatologia e prognosi molto variabili. Si tratta di una malattia multifattoriale le cui manifestazioni cliniche sono estremamente eterogenee (1,2). I sintomi generali più frequenti sono rappresentati

da febbre e stanchezza, mentre le più frequenti manifestazioni d'organo sono a carico di cute e mucose (*rash* al volto, lesioni eritematose nelle zone esposte al sole, alopecia e perdita diffusa di capelli, eritema e aftosi della mucosa orale e nasale, vasculite cutanea) e articolazioni (artrite, artralgie) (1-6). Il LES può coinvolgere anche rene (sindrome nefritica e sindrome nefrosica), sistema emopoietico (leucopenia, piastrinopenia, anemia emolitica), sistema nervoso (epilessia, psicosi, deficit di concentrazione, neuropatie periferiche) e sierose (pericarditi, pleuriti) (1-6).

A causa di questo complesso scenario la diagnosi di LES può talvolta essere caratterizzata da ritardi o da errori (7-10). Secondo quanto indicato dai dati più recenti, in Italia, si stima una prevalenza annua dello 0,04% nella popolazione adulta, di cui il 41% presenta una forma di malattia attiva (circa 21.000 soggetti) (11-14).

Il decorso della malattia risulta spesso imprevedibile e caratterizzato dall'alternanza di fasi di remissione e di riattivazione (*flare*). La persistenza di attività della malattia a livello degli organi/sistemi interessati è responsabile

Received: July 22, 2022

Accepted: August 30, 2022

Published online: October 10, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Marta Mosca
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa
Via Roma 55
56126 Pisa - Italy
marta.mosca@unipi.it



dell'accumulo di danno che, oltre ad avere una ripercussione sulla salute fisica del paziente, influisce negativamente anche sulla sfera sociale e sulla salute mentale, generando spesso ansia e depressione (15).

Sebbene l'esatta eziologia del LES rimanga ad oggi sconosciuta, alla base del processo fisiopatologico vi è un'iperreattività del sistema immunitario (2,16), in parte su base genetica, che, per un difetto nel processo di apoptosi, viene esposto ad auto-antigeni nucleari con conseguente produzioni di autoanticorpi (*antinuclear-antibody*, ANA). Gli anticorpi antinucleo si possono legare agli autoantigeni formando immunocomplessi che possono precipitare nei tessuti inducendo un processo infiammatorio e danno d'organo. Gli immunocomplessi, oltre ad avere l'azione pro-infiammatoria descritta, possono attivare i neutrofili e il sistema del complemento, alterando la funzione cellulare e attivando la produzione di citochine pro-infiammatorie che a loro volta contribuiscono all'amplificazione e al mantenimento del processo infiammatorio (17).

Le raccomandazioni dell'*European League Against Rheumatism* (EULAR) indicano come il trattamento del LES debba avere come obiettivo la remissione o una bassa attività di malattia e la prevenzione di possibili *flare* (18). Secondo *Food and Drug Administration* (FDA), EULAR e *Outcome Measures in Rheumatology* (OMERACT), l'*endpoint* ideale per un *trial* randomizzato controllato (RCT), per misurare l'efficacia di un trattamento farmacologico, dovrebbe tenere in considerazione sia il miglioramento che il peggioramento delle diverse manifestazioni e dovrebbe distinguere l'attività di malattia dal danno cronico e dalle comorbidità (19). Per superare alcuni limiti dei più comuni indici clinimetrici utilizzati per misurare l'attività di malattia, quali il *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) o il *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) (20,21), sono stati proposti in alcuni *trial* clinici *endpoint* compositi quali il *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) e il *BILAG-based Combined Lupus Assessment* (BICLA) che combinano gli *score* sopracitati (BILAG e SLEDAI) al *Physicians Global Assessment* (PGA) (22-24).

I farmaci attualmente impiegati nella terapia del LES sono: glucocorticoidi, idrossiclorochina, immunosoppressori (azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile e ciclofosfamide) e farmaci biologici quali belimumab e rituximab (quest'ultimo utilizzato *off-label* solo in un numero molto limitato di pazienti affetti dalle forme più gravi di LES). Queste strategie farmacologiche non sono tuttavia in grado di ridurre l'attività di malattia e il rischio di riacutizzazioni nella totalità dei pazienti. Circa il 40-50% dei pazienti non raggiunge, infatti, una condizione di remissione di malattia stabile e il 18,6% dei pazienti con LES attivo da moderato a severo (elevata attività di malattia e frequenti riacutizzazioni) presenta, già dopo 6 mesi, un danno d'organo irreversibile (25). In quest'ultima popolazione diviene inevitabile ricorrere a un uso continuativo di glucocorticoidi e di immunosoppressori/immunomodulatori, sebbene questi farmaci siano caratterizzati da elevata tossicità e scarsa tollerabilità (10,26).

Il bisogno (*unmet need*) quindi di nuove opzioni terapeutiche per quei pazienti che non rispondono, o che rispondono solo parzialmente, agli attuali trattamenti ha stimolato la

ricerca all'identificazione e allo sviluppo di nuove molecole. Lo sviluppo di farmaci nel LES è molto difficile e un numero elevato di RCT non ha raggiunto l'*endpoint* primario ed è fallito (27,28).

Anifrolumab è il primo anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano in grado di inibire gli interferoni di tipo 1 (IFNs-1), citochine che giocano un ruolo centrale nella patogenesi del LES. Gli IFNs-1 stimolano tutte le cellule del sistema immunitario, sia dell'immunità innata che acquisita, contribuendo all'iperreattività del sistema immunitario dei pazienti con LES. Anifrolumab, inibendo IFNs-1, è in grado di antagonizzare l'iperattivazione immunitaria indotta da queste citochine (29,30). L'efficacia e la sicurezza di anifrolumab sono state ampiamente valutate attraverso la conduzione di due studi clinici di fase III, TULIP-1 (31) e TULIP-2 (32). Rispetto al gruppo di controllo, anifrolumab è risultato efficace riducendo significativamente l'attività di malattia, la dose concomitante di glucocorticoidi orali e il tasso di *flare* e, in particolare, ha migliorato le manifestazioni cutanee e muscoloscheletriche, dimostrandosi una valida nuova opportunità terapeutica nel LES. Sebbene l'*endpoint* primario (risposta SRI-4 a 52 settimane) dello studio TULIP-1 (31) non sia stato raggiunto, il beneficio clinico di anifrolumab rispetto al placebo è stato dimostrato dal raggiungimento di *endpoint* secondari quali la riduzione della dose di corticosteroidi orali (anifrolumab 41% vs placebo 32%), la risposta CLASI (anifrolumab 42% vs placebo 25%) e la risposta BICLA (anifrolumab 37% vs placebo 27%). Lo studio TULIP-2 ha invece valutato come *endpoint* primario la risposta BICLA a 52 settimane, raggiunta dal 47,8% dei pazienti trattati con anifrolumab rispetto al 31,5% dei pazienti trattati con placebo ($p = 0,001$) (32).

Obiettivo

La gestione del LES è associata ad alcune criticità quali la complessità nella definizione di *endpoint* clinici idonei a valutare il miglioramento delle manifestazioni cliniche di malattia senza il contemporaneo peggioramento di altre o il processo di creazione e di validazione degli *score* su cui si basano gli stessi *endpoint* clinici. Queste criticità, in aggiunta ad altri aspetti che caratterizzano la risposta al trattamento quali l'efficacia e la rapidità d'azione, l'arresto della progressione del danno d'organo e la riduzione dell'attività di malattia, rappresentano una notevole fonte di incertezza per i clinici nella gestione della malattia. L'obiettivo della presente analisi è stato quello di condurre una prima indagine di consenso riguardante alcuni dei principali aspetti nel trattamento del LES.

Metodi

Premessa

È stato condotto un sondaggio via web (*online survey*) in due tornate (*round*) per valutare l'opinione di un gruppo di esperti italiani sull'attuale scenario nel trattamento del LES. Con l'impiego della tecnica Delphi, abbiamo valutato il grado di accordo o disaccordo su una serie di affermazioni (*statement*) riferite a specifiche tematiche nel trattamento



del LES. L'utilizzo di questa tecnica ha consentito, in maniera progressiva, di costruire un consenso (accordo o disaccordo) attraverso un processo di analisi in grado, a sua volta, di tenere conto dei diversi punti di vista/opinioni delle figure coinvolte, delle evidenze scientifiche e dell'esperienza clinica acquisita.

Il processo di analisi è stato articolato in due fasi: preparatoria ed esecutiva. Nella fase preparatoria è stato chiesto a un gruppo ristretto di esperti nel trattamento del LES (*Steering Committee*) di definire e validare (sulla base della letteratura disponibile) una serie di *statement* (23 in totale) sulla gestione di questa malattia. Nella successiva fase esecutiva, tramite una *survey online* effettuata in due tornate (*Round 1 e Round 2*), è stato chiesto a un altro gruppo di esperti nel trattamento del LES (*Expert Panel*) di esprimere il proprio giudizio di consenso (accordo o disaccordo) sugli *statement* definiti dallo *Steering Committee*. La predisposizione di due *round* di sondaggio, approccio considerato metodologicamente ottimale per raggiungere il consenso, ha consentito all'*Expert Panel* un'approfondita e adeguata riflessione sulle risposte fornite nei due *round*. Le risposte fornite dall'*Expert Panel* nel primo *round* sono state raccolte e analizzate e il risultato aggregato è stato successivamente condiviso con lo *Steering Committee* per una prima valutazione. Gli *statement* per i quali lo *Steering Committee* ha ritenuto che il mancato raggiungimento dell'accordo o il disaccordo fossero dovuti a un problema di tipo sintattico/comunicativo, in linea con la tecnica Delphi, sono stati riformulati prima dell'invio del secondo e finale *round* della *survey*. L'anonimità delle risposte, così come quella di eventuali commenti fatti dall'*Expert Panel* al questionario, è stata mantenuta durante l'intero progetto.

Partecipanti

Il progetto è stato condotto dai tre differenti gruppi: i) *Steering Committee*, ii) Facilitatore e iii) *Expert Panel*. Lo *Steering Committee*, costituito da tre direttori di Unità di Reumatologia di comprovata esperienza nella gestione e nel trattamento dei pazienti affetti da LES, ha, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, definito e validato gli *statement*, condiviso la progettazione dello studio e analizzato le risposte fornite dall'*Expert Panel*. Il Facilitatore (metodologo) ha condiviso la progettazione dello studio e supervisionato il processo Delphi, gestendo le comunicazioni tra *Steering Committee* ed *Expert Panel*. Il facilitatore ha inoltre gestito la diffusione dei due *round* della *survey* tramite una piattaforma web, offrendo supporto all'*Expert Panel* e raccogliendo le relative risposte. La composizione dell'*Expert Panel* è stata definita dallo *Steering Committee*, mentre la numerosità è stata condivisa con il Facilitatore. Sono stati identificati nove clinici di comprovata esperienza nel trattamento del LES e con affiliazione a un'istituzione accademica o sanitaria quali componenti dell'*Expert Panel*. Ciascuno di essi ha avuto lo stesso contributo (uguale peso del voto) nel processo di valutazione degli *statement*. Al fine di completare il processo di analisi, è stato richiesto ai membri dell'*Expert Panel* di rispondere a tutti gli *statement* nei due *round* previsti. Coloro i quali non avessero risposto al primo *round* non sarebbero stati invitati a partecipare al *round* successivo.

Definizione del consenso

La valutazione del consenso sull'accordo o sul disaccordo degli *statement* è avvenuta utilizzando la scala *Likert* a 5 punti (33) dove:

- al punteggio 1 corrisponde il giudizio "Assolutamente in disaccordo";
- al punteggio 2 corrisponde il giudizio "Disaccordo";
- al punteggio 3 corrisponde il giudizio "Abbastanza in accordo";
- al punteggio 4 corrisponde il giudizio "In accordo";
- al punteggio 5 corrisponde il giudizio "Assolutamente d'accordo".

Dal momento che non è disponibile alcuna definizione standard (34), sulla base della letteratura (35-38), nella presente analisi il consenso di accordo è stato raggiunto ogni volta che le risposte fornite dall'*Expert Panel* per ogni singolo *statement* hanno determinato contemporaneamente una frequenza (o percentuale) $\geq 70\%$ nell'intervallo di punteggio 4-5 e una frequenza (o percentuale) $\leq 30\%$ nell'intervallo di punteggio 1-2. Viceversa, la condizione di consenso sul disaccordo è stata raggiunta ogni volta che le risposte fornite dall'*Expert Panel* per ogni singolo *statement* hanno determinato contemporaneamente una frequenza (o percentuale) $\geq 70\%$ nell'intervallo di punteggio 1-2 e una frequenza (o percentuale) $\leq 30\%$ nell'intervallo di punteggio 4-5. Nessuna forma di consenso è stata invece raggiunta in presenza di una maggiore dispersione delle risposte, ovvero quando la frequenza (o percentuale) delle risposte fornite dall'*Expert Panel* non ha raggiunto il *cut-off* $\geq 70\%$ né nell'intervallo di punteggio 1-2 né in quello 4-5.

Statement

Al fine di garantire al rispondente una maggiore facilità nella compilazione della *survey* e di presentare un flusso di domande logico e coerente, i 23 *statement* sono stati suddivisi nei seguenti 11 sottogruppi: efficacia, rapidità d'azione, risparmio di glucocorticoidi, valutazione degli *endpoint*, *score*, attività di malattia, danno d'organo, qualità di vita del paziente, *patient reported outcome measures* (PROM), registro di monitoraggio AIFA e domande extra. Di seguito vengono riportati gli interi elenco e testo di ognuno dei 23 *statement* sottoposti alla valutazione dell'*Expert Panel* e, quando presente, viene riportata anche l'eventuale revisione del testo adottata nel secondo *round*.

Efficacia:

- **Statement 1** – Dato l'attuale scenario di trattamento del paziente con LES, l'accesso al mercato di anifrolumab costituirà, una volta disponibile, un efficace strumento a disposizione del clinico prescrittore.
- **Statement 2** – È corretto affermare che anifrolumab possiede un effetto sistemico.



Rapidità d'azione:

- **Statement 3** – La rapidità d'azione di anifrolumab potrà ridurre i tempi di valutazione dell'efficacia del trattamento.
- **Statement 3 rivisto** – Qualora i risultati emersi dai trial clinici dovessero essere confermati nel *real world*, potremmo affermare che la rapidità d'azione di anifrolumab ridurrà i tempi di valutazione dell'efficacia del trattamento.
- **Statement 4** – I *trial* clinici di fase III (TULIP-1 e TULIP-2) hanno dimostrato che già dopo 8-12 settimane si può osservare una risposta alla terapia con anifrolumab e che tale risultato rimane sostenuto nel tempo. Tale rapidità di risposta dà la possibilità al clinico di valutare tempestivamente un'eventuale mancata risposta alla terapia.
- **Statement 4 rivisto** – I *trial* clinici di fase III (TULIP-1 e TULIP-2) hanno dimostrato che già dopo 8-12 settimane si può osservare una risposta alla terapia con anifrolumab e che tale risultato rimane sostenuto nel tempo. Se quanto emerso dai *trial* clinici venisse confermato dai risultati della *real world evidence* (RWE) tale rapidità di risposta darebbe la possibilità al clinico di valutare tempestivamente un'eventuale mancata risposta alla terapia.
- **Statement 5** – Ipotizzando che le terapie biologiche approvate per il trattamento del LES siano 2, dopo le prime 24 settimane di trattamento, nel caso in cui non ci fosse risposta al primo farmaco biologico, si procederebbe con l'interruzione dello stesso e con lo switch al secondo farmaco biologico disponibile.

Risparmio di glucocorticoidi:

- **Statement 6** – L'utilizzo di glucocorticoidi risulta ancora oggi una criticità terapeutica da non sottovalutare. Infatti, sebbene abbia un'efficacia dimostrata e una velocità della risposta, un utilizzo prolungato determina un importante e ingravescente danno multi-sistemico. Una riduzione dell'utilizzo di glucocorticoidi nella pratica clinica produrrà considerevoli benefici per il paziente con LES.
- **Statement 7** – Il "risparmio di glucocorticoidi" indotto da medicinali quali anifrolumab rappresenta un *driver* nella scelta delle terapie per il LES.

Valutazione degli endpoint:

- **Statement 8** – Il risultato in termini binari (risposta/non risposta) derivante dagli *endpoint* compositi BICLA e SRI-4 è uno strumento efficace a disposizione dei clinici per valutare, nei *trial* clinici, l'efficacia di un trattamento farmacologico per un paziente affetto da LES.
- **Statement 9** – Gli *endpoint* compositi (BICLA e SRI-4) non hanno la sensibilità sufficiente per discriminare piccoli cambiamenti. Esistono infatti pazienti che, sebbene ottengano un beneficio clinico significativo, non sono in grado di soddisfare tutti i criteri stabiliti da tali *endpoint*.

Score:

- **Statement 10** – Gli *score* (BILAG e SLEDAI), su cui si basano gli *endpoint* compositi (BICLA e SRI-4) utilizzati all'interno

dei *trial* clinici, sono parametri complessi e poco sensibili alle variazioni di attività di malattia. Non esistono tuttavia criteri più efficienti (o efficaci) per la valutazione delle evidenze cliniche prodotte, per questo motivo gli *score* (BILAG e SLEDAI) sono i più idonei da utilizzare nel programma di sviluppo clinico di un farmaco.

- **Statement 10 rivisto** – Gli *score* (BILAG e SLEDAI), su cui si basano gli *endpoint* compositi (BICLA e SRI-4) utilizzati all'interno dei *trial* clinici, sono parametri complessi e poco sensibili alle variazioni di attività di malattia. Pur nella consapevolezza che non siano degli indici ideali, tuttavia al momento non esistono criteri più efficienti (o efficaci) per la valutazione delle evidenze cliniche prodotte, per questo motivo gli *score* (BILAG e SLEDAI) sono i più idonei da utilizzare nel programma di sviluppo clinico di un farmaco.
- **Statement 11** – Il processo di creazione ad hoc e di successiva validazione di uno *score* di risposta alla terapia può essere considerato un processo metodologico valido per la valutazione dell'efficacia dei farmaci nei *trial* clinici sul LES.
- **Statement 12** – Gli *score* utilizzati (BILAG e SLEDAI) sono strumenti largamente utilizzati/importanti al fine di garantire l'omogeneità e la riproducibilità dei risultati dei *trial* clinici.
- **Statement 13** – Idealmente gli *endpoint* compositi (BICLA e SRI-4) potrebbero essere utilizzati nella pratica clinica e rappresentare pertanto un valido strumento per la gestione efficace del paziente.
- **Statement 14** – Il BICLA è un *endpoint* composito in grado di valutare in modo olistico il miglioramento della condizione clinica del paziente; infatti, è in grado di esaminare tutti gli organi interessati dal LES e inoltre permette di rilevare anche miglioramenti parziali.
- **Statement 14 rivisto** – Il BICLA è un *endpoint* composito in grado di valutare il miglioramento della condizione clinica del paziente. Questo *endpoint* composito permette di esaminare tutti gli organi interessati dal LES e inoltre di rilevare anche miglioramenti parziali.

Attività di malattia:

- **Statement 15** – La valutazione di una nuova molecola per il trattamento del LES viene fatta sulla base di diversi *score* per l'attività di malattia che comprendono *global disease activity*, *organ-specific measures*, *flare measures* e *responder assessments*. La macrocategoria, tra gli *score* indicati, che potrebbe essere più utile per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di un trattamento nei *trial* clinici sul LES in generale è il *responder assessment* (BICLA e SRI-4).

Danno d'organo:

- **Statement 16** – Considerando la rapidità d'azione e il conseguente risparmio cortisonico, l'utilizzo di anifrolumab permette di ridurre il danno d'organo.

Qualità di vita del paziente:

- **Statement 17** – Nei *trial* clinici, la qualità di vita del paziente è misurata utilizzando questionari specifici



come SF-36 o EQ-5D. Punteggi specifici di malattia per valutare l'impatto del LES sulla qualità della vita del paziente (per esempio, LIT, LupusQoL) sono parametri utili e complementari agli *score* precedentemente elencati per valutare l'efficacia di un farmaco.

Patient Reported Outcome Measures (PROM):

- **Statement 18** – Le *patient reported outcome measures* (PROM) rappresentano dei criteri di valutazione sempre più attenzionati sia nella pratica clinica sia all'interno dei trial clinici. Le PROM sono, infatti, importanti parametri di valutazione dello stato di salute generale del paziente.
- **Statement 19** – *Fatigue* e dolore risultano caratteristiche del LES altamente invalidanti e particolarmente attenzionate per il paziente. È necessaria una valutazione specifica di tali parametri all'interno dei trial clinici.

Registro di monitoraggio AIFA:

- **Statement 20** – Le nuove condizioni di rimborsabilità di belimumab, come indicato in Gazzetta Ufficiale e nel registro di monitoraggio AIFA, prevedono dei criteri per la definizione dell'attività di malattia (SELENA-SLEDAI ≥ 10 oppure SELENA-SLEDAI ≥ 8 E positività anticorpale [anti-dsDNA positivi] oppure basso complemento [riduzione C3 O riduzione C4]) che risultano essere troppo stringenti quando applicati alla pratica clinica.
- **Statement 21** – Nel registro di monitoraggio AIFA di belimumab, il grado di attività della malattia è definito dal punteggio SELENA-SLEDAI e permette di rimborsare il costo del trattamento nei pazienti con SELENA-SLEDAI ≥ 10 oppure SELENA-SLEDAI ≥ 8 E positività anticorpale [anti-dsDNA positivi] oppure basso complemento [riduzione C3 O riduzione C4]. L'attribuzione di un punteggio chiaro e definito (*cut-off*) è un criterio necessario al fine di garantire l'appropriatezza terapeutica.

Extra:

- **Statement 22** – A oggi, la presenza limitata di alternative terapeutiche valide e approvate per il trattamento del LES è in parte dovuta a una comprovata difficoltà nel raggiungere in modo statisticamente significativo gli *endpoint* compositi stabiliti (BICLA e SRI-4).
- **Statement 23** – I dati dei *trial* clinici suggeriscono l'efficacia di anifrolumab sul controllo dell'attività di malattia e sulla prevenzione delle riacutizzazioni. Tale effetto risulta contestuale alla riduzione di cortisone.

Analisi dei dati

Le percentuali di accordo o disaccordo sono state calcolate per ogni *round* utilizzando le statistiche descrittive in Microsoft® Excel®. In particolare, per ogni *statement* è stata analizzata la distribuzione percentuale delle risposte in riferimento ai 5 punteggi previsti dalla scala *Likert* qui adottata. A tale misura sono state aggiunte statistiche descrittive di base quale media (\pm ds) e mediana.

Tra il primo e il secondo *round*, al fine di ridurre i possibili *drop-out*, i tempi di analisi dei dati e di preparazione del *round* successivo sono stati ridotti al minimo (circa due settimane). A prescindere dal risultato ottenuto a conclusione del primo *round*, tutti gli *statement* sono stati sottoposti a rivalutazione da parte dell'*Expert Panel* anche nel secondo e nel successivo *round*.

Risultati

Complessivamente, al termine dei due *round*, l'*Expert Panel* ha raggiunto un consenso sull'accordo per 18 dei 23 *statement* proposti (78,3%) (Fig. 1). Dal primo al secondo *round*, il numero di *statement* per il quale non è stato raggiunto alcun grado di consenso (Fig. 1) si è ridotto da 8 (34,8%) a 5 (21,7%). In nessuno dei 23 *statement* è stato invece raggiunto il consenso di disaccordo. Nessuno *statement* che nel primo *round* ha raggiunto il consenso di accordo lo ha successivamente perso nel secondo *round* (Fig. 1). Il tasso di adesione dei componenti dell'*Expert Panel* è stato del 100% (9 su 9) in entrambi i *round* della *survey*, determinando così un tasso di *drop-out* dello 0%.

Nella Tabella I, suddivisi per *round*, oltre alla concentrazione delle risposte con punteggio 4-5 fornite dall'*Expert Panel*, per ogni singolo *statement* vengono presentate media (\pm ds) e mediana delle singole valutazioni. Di seguito vengono commentati i risultati del secondo *round* della *survey*, quale risultato finale del processo Delphi.

Sulla base della valutazione fornita, l'*Expert Panel* ha raggiunto un consenso di accordo sull'efficacia di anifrolumab (*statement* 1 e 2), ritenendolo, una volta rimborsato, un'efficace alternativa terapeutica nel trattamento del LES, in virtù anche del suo effetto sistemico.

Nei successivi tre *statement* 3, 4 e 5, riguardanti la rapidità d'azione di anifrolumab, l'*Expert Panel* non ha raggiunto alcuna forma di consenso, ritenendo necessarie per anifrolumab maggiori evidenze di *Real World Evidence* (RWE) e di utilizzo nella pratica clinica.

Gli *statement* 6 e 7 riguardanti il risparmio cortisonico hanno ottenuto il pieno consenso di accordo; ciò sottolinea come i *panelist* (componenti dell'*Expert Panel*) siano concordi nell'affermare che l'utilizzo prolungato di una terapia a base di glucocorticoidi possa comportare un importante danno multi-sistemico e che quindi una contestuale riduzione nel suo utilizzo, derivante dall'utilizzo di anifrolumab, determini un considerevole beneficio per i pazienti.

Il consenso di accordo è stato raggiunto anche nei due successivi *statement* 8 e 9 relativi alla valutazione degli *endpoint* compositi BICLA e SRI-4, ritenuti uno strumento efficace, all'interno dei *trial* clinici, nel valutare la risposta di un paziente con LES al trattamento somministrato.

In 4 dei 5 *statement* (10,11,12,13 e 14) associati agli *score* BILAG e SLEDAI è stato raggiunto il consenso di accordo. I *panelist* concordano nell'affermare che, attualmente, questi *score* rappresentino i criteri più efficaci ed efficienti per la valutazione delle evidenze cliniche, tanto da essere largamente utilizzati nei *trial* clinici al fine di garantire l'omogeneità e la riproducibilità dei risultati. Gli stessi *panelist* non sono però in accordo sull'utilizzo nella pratica clinica di questi

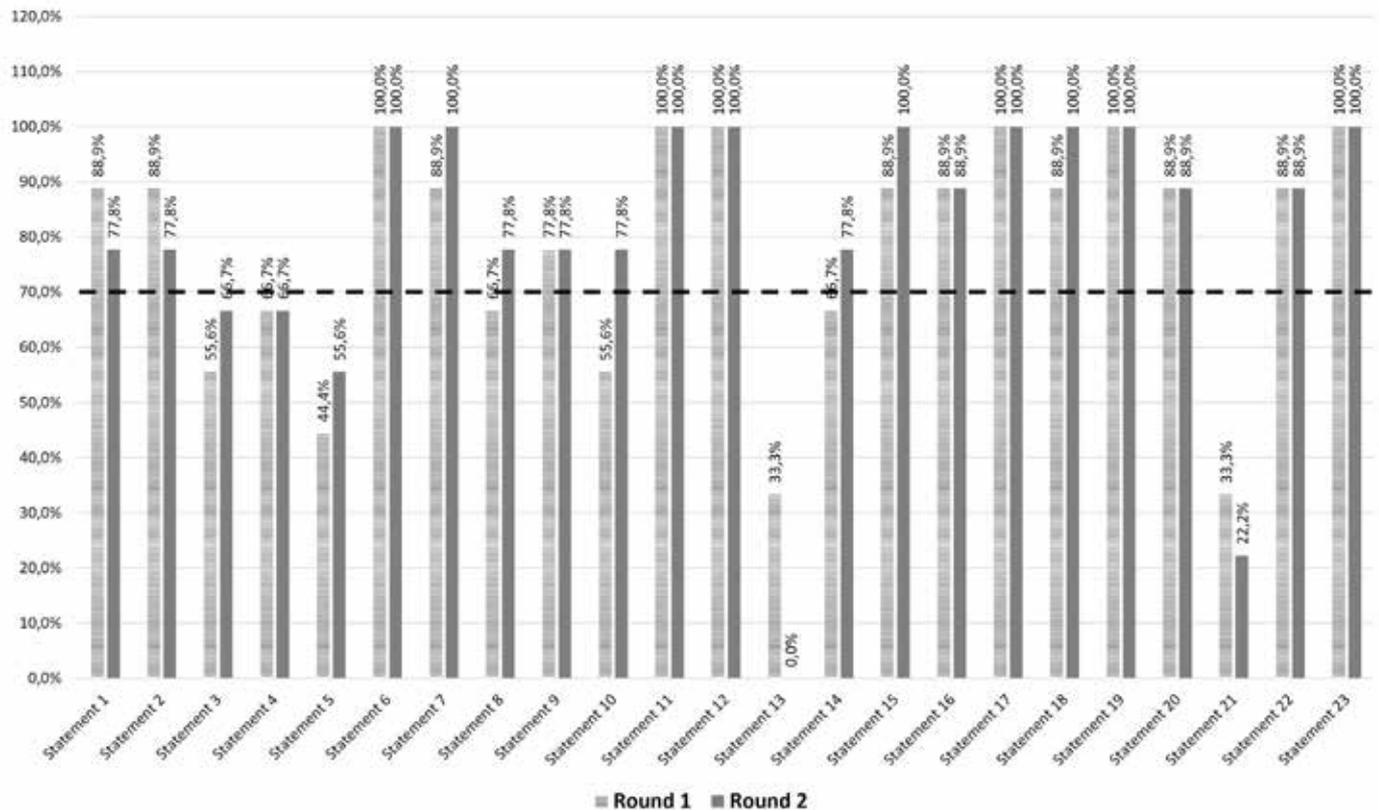


Fig. 1 - Risultati survey round 1 e round 2 (percentuale score 4-5), cut-off 70%.

stessi score. L'Expert Panel è invece d'accordo nel ritenere che il processo di creazione *ad hoc* e successiva validazione di uno score di risposta alla terapia possa essere considerato un processo metodologico valido per la valutazione dell'efficacia dei farmaci nei trial clinici sul LES.

Considerando l'attività di malattia (statement 15), i *panelist* sono concordi nel ritenere che tra le seguenti macrocategorie di score *global disease activity*, *organ-specific measures*, *flare measures* e *responder assessments* (BICLA e SRI-4), l'ultima sia la più utile da utilizzare in un trial clinico per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di un farmaco per il trattamento del LES.

L'Expert Panel ha raggiunto il consenso di accordo sullo statement 16, affermando che, considerando la rapidità d'azione e il conseguente risparmio cortisonico, l'utilizzo di anifrolumab permetta di ridurre il danno d'organo.

La totalità dei *panelist* è concorde nel ritenere che questionari specifici di malattia per valutare l'impatto del LES sulla qualità della vita del paziente (LIT, LupusQoL) siano parametri utili e complementari a questionari aspecifici come SF-36 o EQ-5D (statement 17).

Secondo l'opinione condivisa espressa dall'Expert Panel (statement 18 e 19) le PROM costituiscono, sia nei trial clinici che nella pratica clinica, importanti parametri idonei alla valutazione dello stato di salute generale del paziente (p. es., *fatigue* e dolore).

Solo nel primo dei due statement (20 e 21) riguardanti il registro di monitoraggio AIFA viene raggiunto il consenso

di accordo. I *panelist*, infatti, concordano nel ritenere che le nuove condizioni di rimborsabilità di belimumab siano troppo stringenti quando applicate alla pratica clinica (statement 20). Gli stessi *panelist* non sono tuttavia concordi nel ritenere che l'attribuzione di un punteggio chiaro e definito (*cut-off*) rappresenti un criterio necessario al fine di garantire l'appropriatezza terapeutica nel trattamento del LES (statement 21).

Infine, l'Expert Panel concorda nell'affermare che (statement 22) la presenza limitata di alternative terapeutiche valide e approvate per il trattamento del LES sia, a oggi, in parte dovuta a una comprovata difficoltà nel raggiungere in modo statisticamente significativo gli *endpoint* compositi stabiliti (BICLA e SRI-4) e che (statement 23) i dati dei trial clinici mostrino l'efficacia di anifrolumab sul controllo dell'attività di malattia e sulla prevenzione delle riacutizzazioni.

Discussione

La presente analisi Delphi è stata condotta con lo scopo di ottenere informazioni sull'attuale scenario di gestione e trattamento dei pazienti affetti da LES in Italia e di verificare quali siano le eventuali barriere che i clinici si trovano a fronteggiare. I 23 statement definiti dallo *Steering Committee* e sottoposti alla valutazione dell'Expert Panel sono stati suddivisi in 11 sottogruppi (efficacia, rapidità d'azione, risparmio cortisonico, valutazione degli *endpoint*, score, attività di malattia, danno d'organo, qualità di vita del paziente, PROM, registro di monitoraggio AIFA e domande extra) ciascuno dei quali

TABELLA I - Risultati della survey round 1 e round 2 (% score 4-5, media e mediana)

Sottogruppo	Variabile	Round 1			Round 2		
		% score 4-5	media (\pm ds)	mediana	% score 4-5	media (\pm ds)	mediana
Efficacia	Statement 1	88,9%	4,1 (\pm 0,60)	4,0	77,8%	3,9 (\pm 0,93)	4,0
	Statement 2	88,9%	4,1 (\pm 0,60)	4,0	77,8%	3,9 (\pm 0,93)	4,0
Rapidità d'azione	Statement 3	55,6%	3,4 (\pm 0,73)	4,0	66,7%	3,7 (\pm 0,50)	4,0
	Statement 4	66,7%	3,7 (\pm 0,50)	4,0	66,7%	3,7 (\pm 0,50)	4,0
	Statement 5	44,4%	3,4 (\pm 0,88)	3,0	55,6%	3,7 (\pm 1,00)	4,0
Risparmio di glucocorticoidi	Statement 6	100,0%	5,0 (\pm 0,00)	5,0	100,0%	5,0 (\pm 0,00)	5,0
	Statement 7	88,9%	4,1 (\pm 0,60)	4,0	100,0%	4,3 (\pm 0,50)	4,0
Valutazione endpoint	Statement 8	66,7%	3,8 (\pm 0,97)	4,0	77,8%	3,8 (\pm 0,44)	4,0
	Statement 9	77,8%	3,8 (\pm 0,44)	4,0	77,8%	3,8 (\pm 0,44)	4,0
Score	Statement 10	55,6%	3,6 (\pm 0,53)	4,0	77,8%	3,8 (\pm 0,44)	4,0
	Statement 11	100,0%	4,1 (\pm 0,33)	4,0	100,0%	4,1 (\pm 0,33)	4,0
	Statement 12	100,0%	4,1 (\pm 0,33)	4,0	100,0%	4,1 (\pm 0,33)	4,0
	Statement 13	33,3%	2,9 (\pm 0,93)	3,0	0,0%	2,3 (\pm 0,50)	2,0
	Statement 14	66,7%	3,9 (\pm 0,78)	4,0	77,8%	3,9 (\pm 0,60)	4,0
Attività malattia	Statement 15	88,9%	4,1 (\pm 0,60)	4,0	100,0%	4,2 (\pm 0,44)	4,0
Danno d'organo	Statement 16	88,9%	3,9 (\pm 0,33)	4,0	88,9%	3,9 (\pm 0,33)	4,0
Qualità vita	Statement 17	100,0%	4,2 (\pm 0,44)	4,0	100,0%	4,4 (\pm 0,53)	4,0
PROM	Statement 18	88,9%	4,3 (\pm 0,71)	4,0	100,0%	4,4 (\pm 0,53)	4,0
	Statement 19	100,0%	4,6 (\pm 0,53)	5,0	100,0%	4,6 (\pm 0,53)	5,0
Monitoraggio AIFA	Statement 20	88,9%	4,1 (\pm 0,60)	4,0	88,9%	4,1 (\pm 0,60)	4,0
	Statement 21	33,3%	3,1 (\pm 0,78)	3,0	22,2%	3,0 (\pm 0,71)	3,0
Extra	Statement 22	88,9%	4,0 (\pm 0,87)	4,0	88,9%	4,1 (\pm 0,60)	4,0
	Statement 23	100,0%	4,2 (\pm 0,44)	4,0	100,0%	4,2 (\pm 0,44)	4,0

finalizzato a fornire un quadro d'insieme dell'attuale scenario di trattamento del LES e del valore clinico di anifrolumab. Sulla base dei due *round* di risposte fornite dall'*Expert Panel* e dei successivi commenti effettuati dallo *Steering Committee*, emerge che il trattamento del LES sia complesso, che richieda pertanto un giudizio clinico esperto e che, in presenza di una malattia attiva da moderata a severa, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili non siano in grado di soddisfare pienamente il bisogno terapeutico del paziente.

Al termine del secondo *round* è stato raggiunto un consenso di accordo su 18 dei 23 (78,3%) *statement* proposti. In generale, i *panelist*, sulla base delle attuali evidenze scientifiche, ritengono anifrolumab un'opzione terapeutica efficace nel trattamento del LES, in virtù anche dell'effetto sistemico e della riduzione dell'utilizzo concomitante della terapia cortisonica che esso determina. Anche se riferiti all'ambito dei *trial* clinici, gli *endpoint* compositi BICLA e SRI-4 e i corrispondenti *score* BILAG e SLEDAI costituiscono strumenti efficienti nel valutare l'efficacia di un farmaco somministrato nel trattamento del LES. Viene inoltre riconosciuto un importante valore anche alle PROM, quali parametri idonei a valutare lo

stato di salute generale del paziente, e ai questionari sulla qualità di vita, quali indicatori dell'impatto del LES sulla vita del paziente. L'*Expert Panel*, infine, concorda nel ritenere che le attuali condizioni di rimborsabilità di belimumab siano troppo stringenti quando applicate alla pratica clinica.

Dei cinque *statement* per i quali non è stato raggiunto il consenso di accordo o disaccordo tre sono relativi alla rapidità d'azione di anifrolumab, uno agli *score* e uno al registro di monitoraggio AIFA. Con lo scopo di fornirne una corretta lettura, è stato chiesto allo *Steering Committee* di fornire una propria interpretazione a questo *set* di cinque risposte fornite dall'*Expert Panel*.

Con riferimento agli *statement* sulla rapidità d'azione di anifrolumab, lo *Steering Committee* ha sottolineato come, in caso di malattie croniche quali artrite reumatoide o, appunto, il LES, un giudizio basato sulle evidenze prodotte dai soli *trial* clinici registrativi non costituisca un razionale sufficientemente solido da essere direttamente trasferito alla pratica clinica, senza averne avuto prima un riscontro concreto. In quest'ottica, come riferito dallo *Steering Committee*, risulta comprensibile che i *panelist* non abbiano raggiunto

un consenso di accordo sul fatto che la rapidità d'azione di anifrolumab emersa nei *trial* clinici potrà ridurre i tempi di valutazione dell'efficacia del trattamento anche nella pratica clinica, in quanto un'eventuale risposta di consenso sull'accordo avrebbe necessitato di un'esperienza (tuttora mancante) derivata dall'utilizzo della molecola nella pratica clinica. In merito alla risposta fornita dall'*Expert Panel* sul possibile *switch* dopo 24 settimane di trattamento da un primo a un secondo farmaco biologico, lo *Steering Committee* ritiene che, coerentemente, i *panelist*, in qualità di prescrittori, abbiano assunto un atteggiamento cautelativo al fine di non incorrere in una valutazione prematura della mancata o della ridotta efficacia del farmaco somministrato, tenendo conto anche dell'attuale limitata disponibilità di alternative terapeutiche.

Secondo il parere espresso dallo *Steering Committee*, il non raggiungimento di un consenso di accordo per lo *statement* 13 non rappresenta un risultato inatteso, in quanto è plausibile ritenere che la difficoltà nell'utilizzo degli *endpoint* compositi BICLA e SRI-4 ne pregiudichi un facile utilizzo nella pratica clinica, soprattutto in caso di pazienti con attività di malattia lieve o moderata.

In Italia, per poter accedere alla prescrizione di belimumab, unico farmaco biologico attualmente rimborsato per il trattamento del LES, è necessario che il clinico prescrittore compili il registro di monitoraggio AIFA. Sebbene il registro sia un utile strumento per gli Enti regolatori al fine di garantire e semplificare il controllo dell'appropriatezza terapeutica, dai risultati della presente analisi emerge come ciò costituisca al contempo un limite al trattamento del LES. La prescrivibilità di belimumab viene infatti definita valutando l'attività di malattia attraverso specifici criteri definiti sulla base di variazioni dello score SLEDAI, ritenuti, a volte, troppo stringenti quando applicati alla pratica clinica. A causa della complessa natura della patologia, l'*Expert Panel* non è concorde nell'affermare che l'attribuzione di un punteggio chiaro e definito (*cut-off*) rappresenti un criterio necessario al fine di garantirne l'appropriatezza terapeutica. Lo *Steering Committee* ritiene che tale risultato sia correlato al fatto che l'attuale *cut-off* (basato sull'attività della malattia) non sia in grado di ricomprendere la totalità delle manifestazioni correlate alla malattia, determinando pertanto la necessità della definizione di nuovi criteri (riduzione del tasso di *flare*, risparmio cortisonico indotto, comorbilità, compliance alla terapia, ecc.) in grado, invece, di garantire una maggiore flessibilità.

I risultati di questa analisi devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni. Una prima criticità riguarda il numero di *panelist* coinvolti. Anche se in letteratura non viene fornita alcuna indicazione su quali debbano essere i criteri di selezione e dimensionamento del campione (39-41), una limitata numerica del presente *Expert Panel* potrebbe aver prodotto una visione parziale e non complessiva dello scenario nazionale. Si sottolinea, tuttavia, come una limitata numerosità dei componenti dell'*Expert Panel* sia un elemento che caratterizza gran parte delle analisi Delphi e che, comunque, il campione dei *panelist* è stato qui selezionato al fine di essere il più rappresentativo possibile dei Centri di eccellenza presenti sul territorio italiano che, data la bassa prevalenza della malattia, non sono molti. Una seconda criticità riguarda

l'anonimato dei *panelist*. Quest'ultima è stata mantenuta durante tutto lo studio al fine di evitare che alcuni *panelist* potessero influenzare e guidare il processo di valutazione degli *statement*. La scelta metodologica di aver mantenuto l'anonimato dei *panelist* assume che il peso della valutazione di ciascuno di essi sia uguale; ciò potrebbe però aver aumentato il rischio che *panelist* con meno esperienza possano aver risposto sulla base di una conoscenza meno approfondita della malattia. Con l'obiettivo di minimizzare tale rischio, i *panelist* sono stati selezionati in base alla loro riconosciuta competenza nell'area tematica trattata. Una terza limitazione risiede nella definizione del consenso. In letteratura, non sono presenti criteri *standard* che definiscono il consenso negli studi Delphi, il processo non è statisticamente rigoroso e, quando si raggiunge il consenso, non c'è garanzia che sia generalizzabile. Per questo motivo, al fine di garantire le maggiori trasparenza e *replicabilità* possibili, nella presente analisi è stata considerata la definizione di consenso ($\geq 70\%$) più frequentemente utilizzata in questo tipo di analisi. Inoltre, la scelta della scala *Likert* a 5 punti rispetto a quella a 9 punti è stata fatta nell'ottica, visto il limitato numero di *panelist*, di ridurre al minimo la dispersione dei voti espressi dai componenti dell'*Expert Panel*. A tal proposito, i risultati dell'analisi Delphi sono stati presentati non solo come percentuale di concentrazione dei punteggi 4-5, ma anche sotto forma di statistiche descrittive di base quale media (\pm ds) e mediana del voto espresso dall'*Expert Panel*. Infine, dei 23 *statement* sottoposti alla valutazione dei *panelist*, sette riguardano anifrolumab e avevano l'obiettivo di indagarne aspetti quali efficacia, rapidità d'azione, risparmio di glucocorticoidi e danno d'organo nel trattamento del LES. Questi *statement* sono stati redatti sulla base delle indicazioni emerse dal programma di sviluppo clinico definito dagli studi clinici di fase III TULIP-1 (31) e TULIP-2 (32), in quanto a oggi non sono disponibili dati di *real world evidence*.

Conclusioni

La presente analisi Delphi, che ha coinvolto esperti nella gestione del LES, ha avuto come obiettivo l'analisi del consenso di *statement* riguardanti alcuni dei principali aspetti della gestione e del trattamento del LES, tra cui l'efficacia e la rapidità d'azione di anifrolumab. Questi risultati, infatti, hanno fornito delle prime indicazioni sul valore di anifrolumab, nonché sull'importanza dell'utilizzo degli *endpoint* compositi, delle PROM e dei questionari sulla qualità di vita nella gestione del paziente affetto da LES.

Acknowledgements

Si ringraziano, per la partecipazione all'*Expert Panel*: Beretta Lorenzo, Direttore dello "Scleroderma Unit", referente del centro di riferimento per le malattie autoimmuni sistemiche e dell'ambulatorio di reumatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Conti Fabrizio, Professore associato di reumatologia, dipartimento di scienze cliniche internistiche, anestesiológicas e cardiovascolari, Sapienza Università di Roma; Direttore dell'Unità di Reumatologia, AOU Policlinico Umberto I; Dagna



Lorenzo, Professore associato di medicina, direttore dell'Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Istituto Scientifico IRCCS San Raffaele, Milano; Emmi Giacomo, Medico specialista in immunologia clinica; Dipartimento di medicina sperimentale e clinica, Università di Firenze; Franceschini Franco, Professore di Reumatologia, Direttore della Scuola di Specializzazione in Reumatologia e responsabile Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili – Brescia; Giacomelli Roberto, Professore Ordinario di Reumatologia, direttore U.O.C. di Immunoreumatologia, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; Govoni Marcello, Professore Ordinario, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna – Ferrara Direttore di Unità Operativa Complessa di Reumatologia; Gremese Elisa, Professoressa Associata di reumatologia, U.O.C. di Reumatologia, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Piga Matteo, Professore associato di reumatologia, Università degli Studi di Cagliari.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflicts of interest.
Financial support: This research was made possible by an educational grant from AstraZeneca S.p.A.

Bibliografia

- Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. 2022 Jul 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [PubMed](#)
- Maidhof W, Hilas O. Lupus: an overview of the disease and management options. *P&T*. 2012;37(4):240-249. [PubMed](#)
- Sebastiani GD, Spinelli FR, Bartoloni E, et al. Baseline characteristics of systemic lupus erythematosus patients included in the Lupus Italian Registry of the Italian Society for Rheumatology. *Lupus*. 2021;30(8):1233-1243. [CrossRef PubMed](#)
- Sebastiani GD, Prevete I, Iuliano A, et al. Early Lupus Project: one-year follow-up of an Italian cohort of patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus*. 2018;27(9):1479-1488. [CrossRef PubMed](#)
- Sebastiani GD, Prevete I, Piga M, et al. Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus*. 2015;24(12):1276-1282. [CrossRef PubMed](#)
- Prevete I, Espinosa G, Bellisai F, et al; Gruppo di Studio SIR sul Lupus Eritematoso Sistemico di recente insorgenza-Early Lupus and Registro Español de pacientes con Lupus Eritematoso Sistemico (RELES), Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Comparative study between two European inception cohorts of patients with early systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):925-932. [PubMed](#)
- Specchia ML, Cadeddu C, Di Pietro ML, et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *BioMed Research International*. 2014;2014:704207-704215. [CrossRef PubMed](#)
- Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl 1):i3-i13. [PubMed](#)
- Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(suppl 4):S4. [CrossRef PubMed](#)
- Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, et al; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45. [CrossRef PubMed](#)
- Tsioni V, Andreoli L, Meini A, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in children and adults: a population-based study in a mountain community in northern Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5):681-687. [PubMed](#)
- AstraZeneca. Ricerca di mercato 2021. Data on file.
- Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus pages in Systemic Lupus Erythematosus. A Companion to Rheumatology. Mosby. 2007;1-18. [Online](#)
- Zen M, Bassi N, Nalotto L, et al. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):856-863. [PubMed](#)
- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257-268. [CrossRef PubMed](#)
- Deijns SJ, Broen JCA, Kruyt ND et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev*. 2020 Aug;19(8):102592. [CrossRef PubMed](#)
- Hess EV, Farhey Y. Etiology, environmental relationships, epidemiology, and genetics of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 1995;7(5):371-375. [CrossRef PubMed](#)
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. [CrossRef PubMed](#)
- Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1143-1151. [CrossRef PubMed](#)
- Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):183. [CrossRef PubMed](#)
- Tanaka Y, Mizukami A, Kobayashi A, Ito C, Matsuki T. Disease severity and economic burden in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective, observational study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(8):1609-1618. [CrossRef PubMed](#)
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731. [CrossRef PubMed](#)
- Furie R, Petri M, Zamani O, et al; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-3930. [CrossRef PubMed](#)
- Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):183-190. [CrossRef PubMed](#)
- Piga M, Floris A, Sebastiani GD, et al. Risk factors of damage in early diagnosed systemic lupus erythematosus: results of the Italian multicentre Early Lupus Project inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2272-2281. [CrossRef PubMed](#)
- Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining Low Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):997-1003. [CrossRef PubMed](#)



27. Mahieu MA, Strand V, Simon LS, Lipsky PE, Ramsey-Goldman R. A critical review of clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(10):1122-1140. [CrossRef PubMed](#)
28. Lupus Research Alliance. Baricitinib Development as a Lupus Treatment Discontinued. [Online](#) (Accessed January 2022).
29. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000261. [CrossRef PubMed](#)
30. Lichtman EI, Helfgott SM, Kriegel MA. Emerging therapies for systemic lupus erythematosus--focus on targeting interferon-alpha. *Clin Immunol*. 2012;143(3):210-221. [CrossRef PubMed](#)
31. Furie RA, Morand EF, Bruce IN et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology* 2019;1(4):e219-e219. [CrossRef](#)
32. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-221. [CrossRef PubMed](#)
33. Preedy VR, Watson RR, eds. 5-Point Likert Scale. In: *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. Springer; 2010, [CrossRef](#)
34. Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, et al. The use of the Delphi and other consensus group methods in medical education research: a review. *Acad Med*. 2017;92(10):1491-1498. [CrossRef PubMed](#)
35. Schneider P, Evaniew N, Rendon JS, et al; PARITY Investigators. Moving forward through consensus: protocol for a modified Delphi approach to determine the top research priorities in the field of orthopaedic oncology. *BMJ Open*. 2016;6(5):e011780. [CrossRef PubMed](#)
36. Vogel C, Zwolinsky S, Griffiths C, Hobbs M, Henderson E, Wilkins E. A Delphi study to build consensus on the definition and use of big data in obesity research. *Int J Obes*. 2019;43(12):2573-2586. [CrossRef PubMed](#)
37. Ab Latif R, Dahlan A, Ab Mulud Z, Mat Nor MZ. The Delphi technique as a method to obtain consensus in health care education research. *Educ Med J*. 2017;9(3):89-102. [CrossRef](#)
38. De Meyer D, Kottner J, Beele H, et al. Delphi procedure in core outcome set development: rating scale and consensus criteria determined outcome selection. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:23-31. [CrossRef PubMed](#)
39. Avella JR. Delphi panels: research design, procedures, advantages, and challenges. *Int J Dr Stud*. 2016;11:305-321. [CrossRef](#)
40. Akins RB, Tolson H, Cole BR. Stability of response characteristics of a Delphi panel: application of bootstrap data expansion. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5(1):37. [CrossRef PubMed](#)
41. Iqbal S, Pison-Young L. The Delphi method. *Psychologist*. 2009;22(7):598-601.

Clinical and economic consequences of ozenoxacin vs. other topical antibiotics for the treatment of impetigo: a real-life study in Spain

Jaime Rodríguez-Quintosa¹, Cintia Cristina Ago², Antoni Sicras-Mainar³, Renata Villoro³, Inés Pérez-Román³

¹Primary Care Center of Olesa de Montserrat, Catalonia - Spain

²Hospital Comarcal del Alt Penedés Garraf, Catalonia - Spain

³Health Economics and Outcomes Research Department, Atrys Health, Madrid - Spain

ABSTRACT

Background: Impetigo is a common dermatological paediatric infection that can be treated with topical antibiotics: the common are mupirocin (MUP), fusidic acid (FA) and, most recently, ozenoxacin (OZ).

Aim: This study assesses the clinical and economic consequences of the use of OZ vs. MUP and vs. FA for the treatment of impetigo in routine clinical practice in Spain.

Methods: This is a retrospective observational study using real-life data from electronic medical records of patients with impetigo who started treatment with OZ, MUP or FA (maximum follow-up: 3 months; n = 10,974). We compared treatment duration, comorbidities, use of systemic medication, complications, utilization of resources and associated costs across treatments (p<0.05). Cost-effectiveness of OZ was assessed from a social perspective. Complication rates and treatment duration were the effectiveness measures.

Results: Mean age was 12.6 (standard deviation [SD]: 16.6) years; 48.6% were male; treatment: 9.3% (OZ), 56.4% (MUP), 34.5% (FA). The percentage of patients ending treatment after 2 weeks was 87.6% (OZ) vs. 83.2% (MUP) vs. 82.4% (FA); p<0.001; complication rates were 1.8% (OZ), 3.3% (MUP) and 3.2% (FA), p<0.001; mean costs were €158 (OZ), €265 (MUP) and €287 (FA), p<0.001.

Conclusions: OZ is a cost-effective and dominant alternative for the treatment of impetigo.

Keywords: Cost-effectiveness, Impetigo, Ozenoxacin

Introduction

Impetigo is a common infection of the superficial layers of the epidermis that is mainly caused by *Staphylococcus aureus*, and less commonly caused by *Streptococcus pyogenes*. Impetigo causes lesions on the face, arms or legs of the patient, which are contagious and spread easily (1). Although it can affect patients of any age, it is more common in children aged 2 to 5 years, and accounts for approximately 10% of skin symptoms in the paediatric population (1). Impetigo can

have mild complications (pigmentation changes, cellulitis and recurrent infections, among other) and serious complications (glomerulonephritis and meningitis), although the latter are rare.

Diagnosis is generally based on symptoms and clinical manifestations alone, and treatment includes topical or oral antibiotics and symptomatic care. Antibiotics can reduce the duration and spread of the infection in specific situations (1). Among the topical antibiotics indicated for the treatment of impetigo are mupirocin (MUP), fusidic acid (FA) and ozenoxacin (OZ) (1).

When selecting treatment for impetigo patients, two main aspects should be considered. First, antimicrobial resistance, which has become a worldwide concern (2). Second, total cost of treatment, not only drug acquisition or early resources consumption, should be considered, as the presence of complications of impetigo can lead to a greater use of healthcare resources and associated healthcare costs (1). Hence, previous research has underlined the importance of assessing the clinical efficacy, duration of symptoms, prevention of recurrence and overall healthcare costs associated with different treatment options (2).

Received: June 9, 2022

Accepted: September 26, 2022

Published online: October 18, 2022

Corresponding author:

Renata Villoro

Health Economics and Outcomes Research Department

Atrys Health, Calle Príncipe de Vergara

132, 28002 Madrid - Spain

rvilloro@atryshhealth.com



OZ, a nonfluorinated quinolone, has been shown to have potent bacteriostatic and bactericidal activity against the most frequent Gram-positive pathogens associated with skin and soft tissue infections (3). Its efficacy and safety for the treatment of impetigo have been demonstrated in various clinical trials (3-5). However, the cost associated with the use of OZ and other topical antibiotics in the management of impetigo patients in routine clinical practice is uncertain. The objective of this study is to contribute to the available evidence of OZ's clinical and economic consequences, in comparison to other topical antibiotic treatments, in the management of impetigo in real medical practice in Spain.

Methods

We carried out a descriptive analysis of three study groups: (a) patients starting treatment with OZ, (b) patients starting treatment with MUP, and (c) patients starting treatment with FA, and we assessed the cost-effectiveness of OZ in comparison to topical MUP and FA for the treatment of impetigo, in routine clinical practice in Spain. The perspective of the study was that of society, with costs including healthcare costs and productivity losses for the adult population. Effectiveness parameters were clinical complication rates and length of treatment (as a proxy for patients' duration of symptoms).

We conducted a retrospective observational study using data from the BIG-PAC® (6) administrative database, which is representative of the Spanish population and includes primary data from anonymized and computerized medical records from public primary care centres and hospitals across seven autonomous communities in Spain ($n = 1.8$ million adult and paediatric patients). We selected patients who sought care and started treatment for impetigo with topical OZ, or MUP, or FA (index date), between 01 January 2018 and 30 June 2020. Additional inclusion criteria were: all ages, active patients in the database, patients whose regular follow-up could be ensured. We excluded patients that were transferred to centres not included in the database; permanently institutionalized patients; and patients with severe or terminal mental illness and/or on dialysis. Patient follow-up was defined as length of treatment, and maximum follow-up time was 3 months from index date. Healthcare resource utilization, temporary sick leaves and clinical complications were recorded during the follow-up period. Diagnosis and choice of treatment reflect the criteria and opinion of the physician in charge of the patient (routine clinical practice).

Clinical and demographic variables included in the analysis were: age, gender, comorbidities (asthma, atopic dermatitis, contact dermatitis, allergies, acne, wounds/burns, skin infections and immunodeficiencies), type of impetigo and previous episodes, length of treatment (index date to date of last visit to primary care, paediatrics, dermatology or hospital emergencies) and clinical complications (infection/abscess/cellulitis, lymphangitis/osteomyelitis, septicaemia/glomerulonephritis, ulcers, urticaria and dermatopaniculosis). Healthcare resource utilization included visits by type

of specialist (general practitioner, paediatrician, dermatologist), hospitalization and length of stay, hospital emergency visits, diagnostic tests and medication (including OZ, or MUP, or FA, and oral antibiotics, oral antihistamines and oral antifungals). The first line of treatment was defined as the medication administered from index date until the following 5 days, in accordance with the Summaries of Product Characteristics of the compared treatments. All subsequent medications (topical and systemic) were considered second-line treatment.

Unit costs imputed to resource utilization were obtained from the centres' analytical accounting (official Spanish National Health System tariffs): primary medical visit (€23.2), emergency visit (€117.5), medical speciality visit (€92.5), hospitalization (€568.0 per day) and laboratory tests (€32.3). Unit costs for medication were obtained from the pharmacy records included in BIG-PAC®. Temporary leaves were imputed the official average daily salary per day in Spain (€138.53) (7). All costs correspond to the year 2020.

Results

Demographic characteristics, and clinical and economic variables of the three study groups are summarized in Table I. Overall, 10,974 patients were included for analysis (mean age 12.6 [standard deviation (SD)]: 16.6) years; 48.6% male). By study group, 9.3% started treatment with OZ, 56.4% with MUP and 34.5% with FA. Patients treated with OZ were slightly younger than those treated with MUP or FA (mean age: 9.5 years [OZ] vs. 12.5 [MUP] and 13.6 [FA]; $p < 0.001$). In the first line of treatment, there was a similar percentage of systemic antibiotics dispensed (OZ: 42.8% vs. MUP: 43.3% and FA: 42.5%; $p = 0.743$). In the second line, this percentage was lower with OZ 20.2% vs. MUP 31.7% and FA 29.8%; $p < 0.001$). In addition, OZ was associated with a shorter duration of treatment (percentage of patients ending treatment in the first 2 weeks: OZ: 87.6% vs. MUP: 83.2% and FA: 82.4%; $p < 0.001$) and with a lower rate of complications (OZ: 1.8% vs. MUP: 3.3% and FA: 3.2%; $p < 0.001$). The most frequent complication was infection/abscess/cellulitis (total: 1.5%).

Total cost ($n = 10,974$) amounted to €2.9 million, of which 94.6% corresponded to the use of healthcare resources. Subjects who started treatment with OZ showed less use of healthcare resources than patients who started treatment with MUP or FA, especially with regard to primary care visits (1.9 vs. 2.8 and 2.7, respectively; $p < 0.001$), hospitalizations and length of stay (Tab. I). Hospitalization costs (39.3% of total cost), medication (26.8%) and primary care visits (23.5%) were the most prominent cost components. As the population included for analysis was mainly paediatric, labour productivity losses had little impact on total costs (5.4%). The average total cost per patient during the analysed period was lower with OZ (€158 vs. MUP: €265 and AF: €287; $p < 0.001$), respectively. No incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated since management with OZ was found to be both less costly and more effective in terms of length of treatment (patient's responsiveness) and rate of complications than MUP and FA.



TABLE I - Baseline characteristics, complications, use of resources and costs per patient

Study groups	Ozenoxacin	Mupirocin	Fusidic acid	Total	p value
N, %	1,023 (9.3%)	6,185 (56.4%)	3,768 (34.3%)	10,974 (100%)	
Baseline characteristics					
<i>Demographics</i>					
Mean age in years (SD)	9.5 (12.0)	12.5 (16.3)	13.6 (18.0)	12.6 (16.6)	<0.001
Age ranges (%):					
0-9 years	75.7%	68.9%	66.6%	68.7%	
10-17 years	16.4%	15.9%	16.0%	16.0%	
18+ years	7.9%	15.2%	17.4%	15.3%	<0.001
<2 years	4.1%	5.0%	4.9%	4.9%	0.857
Gender, male	47.6%	48.5%	48.9%	48.6%	0.775
<i>Impetigo related</i>					
Bullous impetigo (diagnosis)	22.1%	22.5%	23.5%	22.8%	0.395
Previous episodes (temporal recurrence)	15.4%	15.5%	14.0%	15.0%	0.112
<i>Comorbidities</i>					
Asthma	8.9%	8.9%	8.2%	8.6%	0.456
Atopic dermatitis	26.9%	26.8%	26.1%	26.6%	0.725
Contact dermatitis	35.8%	35.3%	37.0%	35.9%	0.201
Allergies	15.2%	14.9%	13.6%	14.5%	0.154
Acne	2.2%	2.8%	3.6%	3.0%	0.019
Wounds/burns	3.3%	3.7%	3.1%	3.5%	0.203
Skin infections	3.4%	3.0%	3.3%	3.2%	0.695
Immunodeficiencies	1.9%	1.3%	1.5%	1.4%	0.284
<i>Specialist starting medication</i>					
General practitioner (GP)	28.7%	39.1%	39.5%	38.3%	<0.001
Paediatrician	70.8%	58.7%	55.5%	58.7%	<0.001
Dermatologist	0.3%	0.4%	3.1%	1.3%	<0.001
Other specialists	0.2%	1.8%	1.9%	1.7%	0.001
<i>Initial regimen (topic treatment)</i>					
Every 6 hours (4 times a day)	0.7%	2.7%	3.8%	2.9%	
Every 8 hours (3 times a day)	11.4%	4.7%	5.1%	5.5%	
Every 12 hours (2 times a day)	87.0%	87.5%	86.5%	87.1%	
Every 24 hours (1 time a day)	0.9%	5.1%	4.5%	4.5%	<0.001
<i>First line of treatment (initial)</i>					
Oral antibiotics	42.8%	43.3%	42.5%	43.0%	0.743
Oral antihistamines	31.2%	29.8%	31.1%	30.4%	0.339
Oral antifungals	0.6%	1.3%	1.6%	1.4%	0.034
Clinical Outcomes					
<i>Length of treatment (topic/oral)</i>					
1-2 weeks	87.6%	83.2%	82.4%	83.3%	
3-4 weeks	10.5%	14.0%	13.9%	13.6%	
5+ weeks	2.0%	2.8%	3.7%	3.1%	<0.001

(Continued)



TABLE I - (Continued)

Study groups	Ozenoxacin	Mupirocin	Fusidic acid	Total	p value
<i>Second line of treatment (follow-up)</i>					
Oral antibiotics	20.2%	31.7%	29.8%	30.0%	<0.001
Oral antihistamines	6.8%	11.0%	11.3%	10.7%	0.001
Oral antifungals	0.1%	0.2%	0.2%	0.2%	0.587
Topic treatment	5.5%	8.6%	7.0%	7.8%	<0.001
<i>Complications (%)</i>					
Infection/abscess/cellulitis	1.2%	1.7%	1.3%	1.5%	0.295
Lymphangitis/osteomyelitis	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.679
Septicaemia/glomerulonephritis	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.679
Ulcers	0.0%	0.1%	0.1%	0.1%	0.512
Urticaria	0.4%	0.8%	0.7%	0.7%	0.380
Dermatopaniculosis	0.2%	0.7%	1.0%	0.7%	0.011
Total complications	1.8%	3.3%	3.2%	3.1%	<0.001
Resource consumption					
Primary care visits (GP/paediatrician)					
Percentage of use (%)	100%	100%	100%	100%	0.999
Mean number of visits (SD)	1.9 (1.1)	2.8 (1.8)	2.7 (1.8)	2.7 (1.8)	<0.001
Visits to dermatology consultant					
Percentage of use (%)	1.1%	1.9%	3.8%	2.5%	0.006
Mean number of visits (SD)	0.1 (0.1)	0.2 (0.3)	0.2 (0.2)	0.2 (0.2)	0.002
Hospital emergency visits					
Percentage of use (%)	3.3%	3.7%	3.5%	3.6%	0.645
Mean number of visits (SD)	0.1 (0.2)	0.2 (0.5)	0.2 (0.7)	0.2 (0.6)	0.172
Laboratory tests/cytology					
Percentage of use (%)	2.6%	4.9%	4.9%	4.7%	<0.001
Mean number of tests (SD)	0.0 (0.2)	0.1 (0.2)	0.1 (0.2)	0.1 (0.2)	0.007
Hospitalizations					
Patients hospitalized (%)	1.4%	3.5%	3.7%	3.4%	0.001
Mean length of stay (in days) (SD)	0.1 (0.6)	0.2 (1.1)	0.2 (1.2)	0.2 (1.1)	0.001
Temporary leave					
Percentage of patients on TL (%)	0.4%	0.6%	0.7%	0.6%	0.758
Mean length of TL (SD)	0.1 (1.3)	0.1 (1.9)	0.1 (1.7)	0.1 (1.8)	0.735
Costs (average cost per patient)					
Primary care visits (GP/paediatrician)	44.0 (24.9)	64.1 (42.4)	62.6 (42.1)	61.7 (41.4)	<0.001
Visits to dermatology consultant	1.4 (13.8)	2.8 (25.5)	4.0 (20.8)	3.1 (23.1)	0.002
Hospital emergency visits	5.1 (29.0)	9.2 (62.4)	8.6 (77.4)	8.6 (65.8)	0.172
Laboratory tests/cytology	0.9 (5.9)	1.7 (7.7)	1.7 (7.8)	1.6 (7.6)	0.007
Hospitalizations	38.3 (341.9)	105.1 (625.3)	117.1 (667.9)	103.0 (620.3)	0.001
Medication (first line)	27.2 (9.2)	32.1 (7.0)	36.4 (6.2)	33.1 (7.5)	<0.001
Medication (second line)	32.0 (11.2)	36.5 (11.3)	40.5 (10.9)	37.5 (11.4)	<0.001
Healthcare cost	148.8 (351.5)	251.4 (648.7)	270.9 (698.0)	248.6 (645.7)	<0.001
Labour productivity losses	9.2 (182.4)	13.8 (263.6)	15.9 (234.2)	14.1 (247.2)	0.735
Total average cost per patient	158.0 (409.4)	265.2 (701.0)	286.9 (736.1)	262.7 (692.6)	<0.001

SD = standard deviation; TL = temporary leave.

Note: except for baseline characteristics, all measurements correspond to follow-up period; costs expressed in 2020 euros.



Discussion

Previous studies have proven higher cure and safety rates of OZ compared to other topical antibiotics in the treatment of impetigo (3-5). To our knowledge, this is the first study comparing both the clinical and the economic consequences of the management of impetigo patients with OZ vs. other topical antibiotics using real-life data. We found that, compared to MUP and to FA, OZ was associated with a shorter duration of treatment, lower complication rates, lower use of systemic antibiotics in the second line of treatment and lower use of healthcare resources. Average costs per patient were also significantly lower with OZ than with MUP or FA. As the management of impetigo patients with OZ was less costly and had better results than MUP and FA, our results indicate that OZ was a dominant treatment option compared to MUP and FA in real-life practice in Spain.

Our analysis is not without limitations. First, we do not consider clinical and economic consequences of no cure, of impetigo recurrence and of resistance to treatment. The measurement of such consequences would require a significantly longer follow-up period and was out of the scope of our objective. Second, in the assessment of the cost-effectiveness of OZ, we use length of treatment as one of two effectiveness parameters, with the underlying assumption that end of treatment implies a favourable response to treatment. End of treatment due to lack of efficacy, lack of adherence or appearance of adverse events is therefore not considered. However, the fact that previous literature has proven higher efficacy and lower complication rates of OZ compared to other topical antibiotics (3-5) suggests that our assumption is not unreasonable. Third, we did not carry out an age-adjusted comparison of clinical consequences and costs because this study aimed to shed light on real-life routine clinical practice for treating impetigo in Spain, including demographic differences in the population groups that are treated with each topical antibiotic. Finally, given that the vast proportion of patients with impetigo are children, schooling losses are likely to be an important component of the social costs of impetigo. Unfortunately, our database does not include appropriate data to approximate the cost of lost school time of patients, therefore precluding its inclusion and comparison across cohorts.

Conclusion

Despite the limitations in this study, our findings suggest that, in real clinical practice in Spain, the management of impetigo patients with OZ was associated with fewer use of healthcare resources, shorter length of treatment and lower complication rates than MUP and FA. Therefore, the use of OZ for the treatment of impetigo should be considered clinically and economically preferable.

Disclosures

Conflict of interest: ASM, RV and IPR are employees of Atrys Health, a contract research organization that received funds from Ferrer to conduct this study. All authors declare no conflicts of interest. Financial support: Ferrer, Spain, has provided financial support to cover the cost of this project, but has not influenced the manuscript content.

References

1. Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2014;90(4):229-235. [PubMed](#)
2. Schachner LA, Andriessen A, Benjamin LT, et al. Do antimicrobial resistance patterns matter? An algorithm for the treatment of patients with impetigo. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(2):134-142. [CrossRef PubMed](#)
3. Gropper S, Albareda N, Chelius K, et al; Ozenoxacin in Impetigo Trial Investigators Group. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. *Future Microbiol*. 2014;9(9):1013-1023. [CrossRef PubMed](#)
4. Rosen T, Albareda N, Rosenberg N, et al. Efficacy and safety of ozenoxacin cream for treatment of adult and pediatric patients with impetigo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154(7):806-813. [CrossRef PubMed](#)
5. Wren C, Bell E, Eiland LS. Ozenoxacin: A novel topical quinolone for impetigo. *Ann Pharmacother*. 2018;52(12):1233-1237. [CrossRef PubMed](#)
6. Sicras-Mainar A, Enriquez JL, Hernández I, Sicras-Navarro A, Aymerich T, Leon M. PMU146 validation and representativeness of the Spanish BIG-PAC database: integrated computerized medical records for research into epidemiology, medicines and health resource use (real world evidence). *Value Health*. 2019;22:S734. [CrossRef](#)
7. Instituto Nacional de Estadística. Average wage by sex and age. [Online](#) (Accessed May 2022)

Costo per responder del metotrexato rispetto ad altre terapie in pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave in Italia

Giuseppe Pompilio, Davide Integlia

Isheo srl, Roma - Italy

Cost per responder for methotrexate versus other therapies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy

Objective: Conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) were recommended in 2019 as first line therapy from Italian Medicines Agency (AIFA) for the treatment of moderate to severe psoriasis. Updated local guidelines recommended methotrexate (MTX) as the drug of first choice. Nevertheless, MTX is reported by AIFA to be underused. Since no study evaluated jointly the first-line efficacy and costs of the most widely used biologic drugs (adalimumab, etanercept, secukinumab and ustekinumab) and methotrexate in Italy, a cost per responder (CPR) analysis was performed.

Methods: A CPR model was developed based on efficacy data from a published Cochrane network meta-analysis. Drug costs included in the model were estimated based on average regional tender prices. The primary analysis assessed the CPR of both Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 at weeks 12 and 52. A secondary analysis was conducted considering PASI 75. For methotrexate, both an average dosage of 13.4 mg, estimated by an expert panel, and a dosage of 15 mg reported in European guidelines were considered.

Results: At weeks 12 and 52, the costs per responder PASI 90 were lower for methotrexate 13.4 mg compared to the most widely used biologics in Italy, € 566.71 and € 2,455.72 respectively. Methotrexate also showed a lowest CPR both at 12 and 52 weeks, € 529.95 and € 2,296.47 respectively, in the secondary analysis.

Conclusions: The analysis showed a lower cost per responder for methotrexate than for adalimumab, etanercept, secukinumab and ustekinumab. For healthcare budget holders, this means using the saved resources to treat more patients.

Keywords: Cost per responder, csDMARDs, Methotrexate, Plaque psoriasis

Introduzione

La psoriasi è una comune malattia cronica immuno-mediata della pelle che colpisce l'1-4% della popolazione mondiale e circa 14 milioni di persone in Europa (1). La forma più comune della patologia è la psoriasi a placche, che colpisce circa l'80-90% dei pazienti (2), con circa il 25% dei

pazienti con psoriasi da moderata a grave (3,4) candidata a trattamenti sistemici quali fototerapia, agenti sistemici convenzionali (acitretina, ciclosporina, metotrexato, fumarati) e terapie mirate (biologici e piccole molecole).

La prevalenza nella popolazione generale italiana (pari al 2,9%) presenta una certa variabilità tra le diverse regioni. L'incidenza media è pari a 2,75 casi per 1.000 persone-anno (5). In base ai dati di prevalenza e incidenza riportati in letteratura si stima che in Italia vi siano tra i 436.000 e i 524.000 pazienti con psoriasi moderata-severa, con circa 45.000 pazienti-anno incidenti. Tuttavia, circa il 50% dei pazienti con psoriasi moderata-grave non è trattato in modo appropriato, come evidenziato da un recente studio osservazionale retrospettivo condotto su 12 milioni di assistiti (6).

La psoriasi rappresenta una patologia comune, che può avere un notevole impatto sul sistema sanitario. Garantire una corretta gestione della patologia e un uso appropriato delle risorse terapeutiche risulta pertanto fondamentale. Il management della patologia a livello di pratica clinica è però attualmente molto variabile, in quanto alcuni punti risultano

Received: July 26, 2022

Accepted: October 11, 2022

Published online: November 10, 2022

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Pompilio
Isheo srl
Via Pinerolo 2
00182 Roma - Italy
g.pompilio@isheo.com



essere ancora dibattuti, come l'utilizzo in prima linea dei più costosi farmaci biologici, che, anche se molto efficaci, possono comportare un rilevante aumento della spesa farmaceutica per questa specifica patologia.

Alle terapie sistemiche tradizionali, si sono affiancati da ormai diversi anni i farmaci biologici, che hanno cambiato in modo significativo il decorso della patologia, consentendo ai pazienti di raggiungere livelli significativi di clearance cutanea, associati a un miglioramento della QoL (7-9).

Tuttavia, per il trattamento della psoriasi di grado da moderato a grave, il ricorso ai biologici è previsto in caso di impossibilità di utilizzo o di inefficacia dei farmaci sistemici. Infatti, secondo la determina AIFA n. 699 del 15 aprile 2019 pubblicata in G.U. n. 93 del 19 aprile 2019, e successivo aggiornamento pubblicato in G.U. n. 129 del 20 maggio 2020 (10), il trattamento con farmaci biologici a carico del SSN deve essere limitato a pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo (definita come: PASI > 10 o BSA > 10% oppure BSA < 10% o PASI < 10 in associazione con lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) in caso di mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) a un DMARD sintetico convenzionale, dove il PASI (Psoriasis Area and Severity Index) rappresenta un Indice che correla segni e sintomi con l'estensione della malattia.

Per la valutazione della risposta a un trattamento si è soliti considerare il PASI 75, vale a dire un miglioramento del 75% del PASI iniziale dopo un trattamento, come indicatore minimo da raggiungere per definire una terapia efficace.

La comparsa dei nuovi farmaci biologici ha portato a un considerevole progresso nel trattamento della psoriasi, tanto che le recenti Linee Guida europee sulla psoriasi mirano a obiettivi di trattamento più elevati (PASI 90 o PASI 100) rispetto al PASI 75 (11). Le Linee Guida del 2021 del gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biotecnologici in Dermatologia della Regione Emilia-Romagna relative al trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave concordano nel proporre il metotrexato come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche (12), preferibilmente per via sottocutanea (11).

Nonostante la presenza di Linee Guida, il MTX risulterebbe essere sottoutilizzato come dimostrato dallo studio di real world di Clicon et al., riportato in Corazza et al. (13), in cui dei 495 pazienti inclusi con psoriasi e in trattamento con farmaci biologici solo il 43,2% (N = 214) era stato trattato con metotrexato o ciclosporina nell'anno precedente l'inizio della terapia biologica e di questi il 52,3% (N = 112) aveva ricevuto un trattamento convenzionale per un periodo di almeno 3 mesi. Considerando l'intera popolazione inclusa (N = 495), solo il 22,6% dei pazienti aveva ricevuto una terapia con metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi nell'anno prima del trattamento biologico. Tale studio, anche se con una dimensione campionaria ridotta da cui non è possibile effettuare alcun processo inferenziale, presenta dei risultati in linea con quanto riportato nel rapporto "L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto OsMed 2015 dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali", in cui il 77,3% dei pazienti con psoriasi era stato avviato al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di MTX o ciclosporina per almeno tre mesi (14).

Nonostante la presenza di numerose analisi di valutazione economica per i farmaci biologici, per il contesto italiano non è presente alcuno studio che valuti congiuntamente l'efficacia in prima linea dei farmaci biologici più utilizzati in Italia e del metotrexato nel raggiungimento del nuovo target terapeutico PASI 90. La presente analisi costo per responder, sulla base del Number Needed to Treat (NNT) colma questa lacuna perché, combinando insieme efficacia e costo, fornisce un utile strumento per supportare in modo efficiente i processi decisionali per l'allocazione ottimale delle risorse.

Metodi

L'analisi di costo per responder è stata condotta sui principi attivi maggiormente utilizzati in Italia appartenenti alle classi farmacologiche più rappresentative in termini di quote di mercato. Nello specifico, per le classi di farmaci interleuchine 17, anti-TNF alfa, interleuchine 12/23 e csDMARD, sono stati selezionati i principi attivi con le quote di mercato, espresse in numero di unità elementari, più elevate: secukinumab, etanercept, adalimumab, ustekinumab e metotrexato (Tab. I).

TABELLA I - Quote di mercato dei principi attivi inclusi nell'analisi sul totale del mercato della psoriasi

Principio attivo	Classe farmaceutica	Market share sul totale
Seculinumab	Interleuchina-17A	17%
Adalimumab	Anti-TNF α	12,2%
Etanercept	Anti-TNF α	6,5%
Ustekinumab	Interleuchina-12/23	9,2%
Metotrexato	csDMARD	1,1%

Fonte: Dati IQVIA, MAT maggio 2022.

L'outcome primario, PASI 90, è stato valutato a 12 settimane per la fase di induzione, così come quello secondario, PASI 75, che ancora oggi rappresenta l'indicatore da raggiungere per definire una terapia efficace, come riportato nelle Linee Guida della psoriasi della regione Emilia-Romagna (12). Entrambi gli outcome sono stati esplorati nell'analisi di scenario a 52 settimane per la fase di induzione e mantenimento, assumendo per quest'ultima la stessa efficacia della fase di induzione riportata nella network meta-analisi (NMA) Cochrane di Sbidian et al. (15). Tale assunzione, validata da un panel di esperti, anche se non supportata da dati di comparazione indiretta, è in linea con i dati di efficacia clinica a 52 settimane del metotrexato e dei farmaci biologici riportati rispettivamente in Reich et al. (16) e Leonardi et al. (17). Ciascuna analisi è stata eseguita considerando, come caso base, il dosaggio di 13,4 mg utilizzato nella pratica clinica, mentre il dosaggio raccomandato dalle Linee Guida europee di 15 mg (11) è stato valutato nell'analisi di scenario.

Posologia e costo trattamenti

Lo schema posologico e il numero di somministrazioni dei farmaci biologici sono stati stimati dalle rispettive schede

tecniche, mentre, per il metotrexato, è stato utilizzato un dosaggio medio, per la fase di induzione e mantenimento, pari a 13,4 mg, sulla base della valutazione di un panel di esperti e delle percentuali delle confezioni sottocutanee vendute pesate per le rispettive quote di mercato (Dati IQVIA, MAT maggio 2022, Data on file) (Tab. II). Considerando che le formulazioni sottocutanee rappresentavano il 75% del mercato e che del restante 25%, relativo alle formulazioni orali, non erano disponibili le quote di mercato delle confezioni in commercio, è stato assunto dal panel di esperti il medesimo dosaggio stimato per la formulazione sottocutanea (13,4 mg). Il dosaggio di 15 mg raccomandato dalle Linee Guida è stato utilizzato sia per l'induzione che per il mantenimento. Il costo di acquisizione dei principi attivi considerati, stimato dalla media dei prezzi netti di gara regionale aggiudicati (Tab. A Supplementare), è stato utilizzato insieme al dosaggio medio per determinare il costo medio per paziente nella fase di induzione a 12 settimane e di induzione e mantenimento del primo anno di trattamento (Tabb. III e IV).

TABELLA II - Stima costo per mg di metotrexato

mg	Formulazione	Market share	Costo unità elementare	Costo per mg	Costo medio ponderato per mg
2,5	Orale	25%	0,199	0,079	
7,5		6,75	5,06	0,67	
10		22,50	6,75	0,67	
12,5		6,75	8,44	0,67	0,53
15	SC	28,50	10,13	0,67	
17,5		2,25	11,81	0,67	
20		5,62	13,50	0,67	
25		2,62	16,87	0,67	

SC: Sottocutaneo.

Fonte: Elaborazione degli Autori su dati IQVIA.

TABELLA III - Posologia e prezzo medio per unità per principio attivo

Principio attivo	Posologia di trattamento (induzione e mantenimento)	Confezione	Prezzo medio per unità
Metotrexato	Dosaggio medio pari a 13,4 mg nella fase di induzione e di mantenimento		€ 7,05
Etanercept biosimilare	Induzione: 50 mg/settimana Mantenimento: 50 mg/settimana	1 unità da 50 mg	€ 51,29
Adalimumab biosimilare	Induzione: 80 mg, seguiti da una dose di 40 mg somministrata a settimane alterne, a partire dalla settimana successiva alla somministrazione della dose iniziale Mantenimento: 40 mg	1 unità da 40 mg	€ 47,04

Principio attivo	Posologia di trattamento (induzione e mantenimento)	Confezione	Prezzo medio per unità
Ustekinumab	Induzione: 45 mg somministrati per via sottocutanea, seguiti da una dose di 45 mg dopo 4 settimane Mantenimento: 45 mg ogni 12 settimane	45 mg soluzione iniettiva	€ 2.311,00
Secukinumab	Induzione: 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguiti da un dosaggio di 300 mg ogni 4 settimane Mantenimento: 300 mg ogni 4 settimane	1 unità da 150 mg	€ 415,99

Fonte: Elaborazione degli Autori.

TABELLA IV - Numero unità posologiche somministrate e costo trattamento a 12 e a 52 settimane per principio attivo

Principio attivo	N. unità posologiche induzione	N. unità posologiche mantenimento	Costo induzione (12 settimane)	Costo medio primo anno (52 settimane)
Metotrexato	12	40	€ 84,58	€ 366,52
Etanercept biosimilare	12	40	€ 615,44	€ 2.666,91
Adalimumab biosimilare	8	20	€ 376,36	€ 1.317,24
Ustekinumab	2	4	€ 4.622,00	€ 13.866,00
Secukinumab	12	22	€ 4.991,90	€ 14.143,72

Fonte: Elaborazione degli Autori.

Dati di efficacia

L'efficacia delle terapie considerate in questo studio per il trattamento della PsO moderata-grave è stata valutata a 8-24 settimane, sulla base della stima del rischio relativo (RR) di ciascun trattamento versus placebo di raggiungere il PASI 90 e il PASI 75 riportato nella network meta-analisi (NMA) Cochrane di Sbidian et al. (15) (Tab. IV). Il PASI 90 e il PASI 75 indicano rispettivamente una riduzione del 90% e del 75% del punteggio PASI rispetto al rispettivo valore iniziale (18). Il Number Needed to Treat (NNT), definito come il numero di pazienti che deve essere trattato per ottenere un beneficio terapeutico aggiuntivo rispetto al gruppo di controllo comune (placebo), è stato stimato sia per il PASI 90 che per il PASI 75 a partire dal rischio relativo (RR) di ciascun trattamento riportato nella NMA e dal rischio stimato del braccio di controllo (Assumed Control Risk, ACR) utilizzando la seguente

$$\text{formula: NNT} = \left\lceil \frac{1}{\text{ACR} \times (1 - \text{RR})} \right\rceil$$

Per l'analisi primaria PASI 90 è stato utilizzato il rischio assoluto del placebo (ACR) riportato nella NMA, pari a 0,025, mentre l'ACR del PASI 75, pari a 0,06, è stato stimato come rischio assoluto calcolato come rapporto tra la somma del numero di eventi (risposta PASI 75) del placebo e la somma dei pazienti randomizzati nel braccio placebo degli studi inclusi nella NMA che avevano come braccio di controllo il placebo (Tab. V). Al fine di stimare il costo per responder, il NNT di ciascun trattamento (Tab. VI) è stato moltiplicato per il rispettivo costo annuo.

TABELLA V - Rischio relativo per trattamento per pasi 90 e pasi 75 valutati a 12 settimane

Trattamento	Rischio Relativo PASI 90 (95% CrI)	Rischio Relativo PASI 75 (95% CrI)
Metotrexato	6,97 (1,42-34,34)	3,66 (1,81-7,37)
Secukinumab	25,79 (21,61-30,78)	12,71 (11,12-14,52)
Adalimumab_bs	17,81 (14,82-21,40)	10,05 (8,61-11,73)
Etanercept_bs	10,76 (9,03-12,82)	8,09 (7,22-9,06)
Ustekinumab	18,46 (15,51-21,98)	11,04 (9,83-12,40)

Fonte: Sbidian et al. (15).

TABELLA VI - Number needed to treat per paziente responder al PASI 90 e al PASI 75 versus placebo, per trattamento a 12 settimane

Trattamento	NNT PASI 90	NNT PASI 75
Metotrexato	6,70	6,27
Secukinumab	1,61	1,42
Adalimumab_bs	2,38	1,84
Etanercept_bs	4,10	2,35
Ustekinumab	2,29	1,66

Fonte: Elaborazione degli Autori sulla base di Sbidian et al. (15).

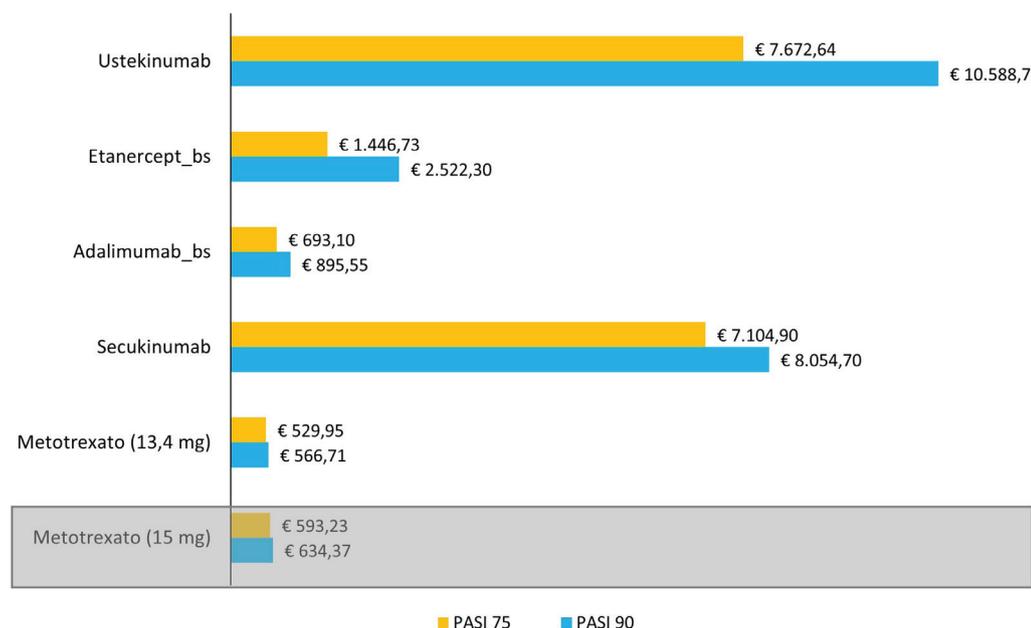


Fig. 1 - Analisi costo per responder PASI 90 e PASI 75 a 12 settimane.

Risultati

L'analisi costo per responder a 12 settimane, effettuata su un dosaggio medio di 13,4 mg, ha evidenziato per l'outcome primario, PASI 90, e secondario, PASI 75, una notevole variabilità in termini di costo. Il metotrexato rappresenta, in entrambi i casi, il trattamento con il costo per responder più basso pari a € 566,71 e a € 529,95, seguito da adalimumab, con € 895,55/€ 693,10, etanercept, secukinumab e ustekinumab (Fig. 1).

Analisi di scenario

L'analisi di scenario del PASI 90 e del PASI 75 condotta a 52 settimane evidenzia come il metotrexato continui a essere il principio attivo con il costo per responder più basso, pari rispettivamente a € 2.455,72/€ 2.296,47 seguito da adalimumab, con € 3.134,43/€ 2.425,86, etanercept, secukinumab e ustekinumab (Fig. 2).

Per valutare l'impatto del dosaggio di 15 mg raccomandato dalle Linee Guida europee, è stata condotta sul PASI 90 e PASI 75 un'analisi di scenario, facendo variare il dosaggio utilizzato nel caso base da 13,4 mg a 15 mg. Come mostrato nella Figura 1 (box grigio), con il dosaggio di 15 mg il costo per responder PASI 90 e PASI 75 del metotrexato a 12 settimane continua a essere il più basso di tutti gli altri farmaci, pari a € 634,37/€ 593,23 mentre a 52 settimane risulta essere rispettivamente il più basso (€ 2.748,94) e il secondo più basso (€ 2.570,68) dopo adalimumab (€ 2.425,86) (Fig. 2, box grigio).

Analisi di sensibilità

La robustezza dell'analisi è stata esplorata per il PASI 90 e per il PASI 75 su un orizzonte temporale di 12 settimane con un'analisi di sensibilità univariata, facendo variare il rischio relativo dei principi attivi considerati secondo il limite inferiore e superiore dei rispettivi intervalli di confidenza (IC) e



Fig. 2 - Analisi costo per responder PASI 90 e PASI 75 a 52 settimane.

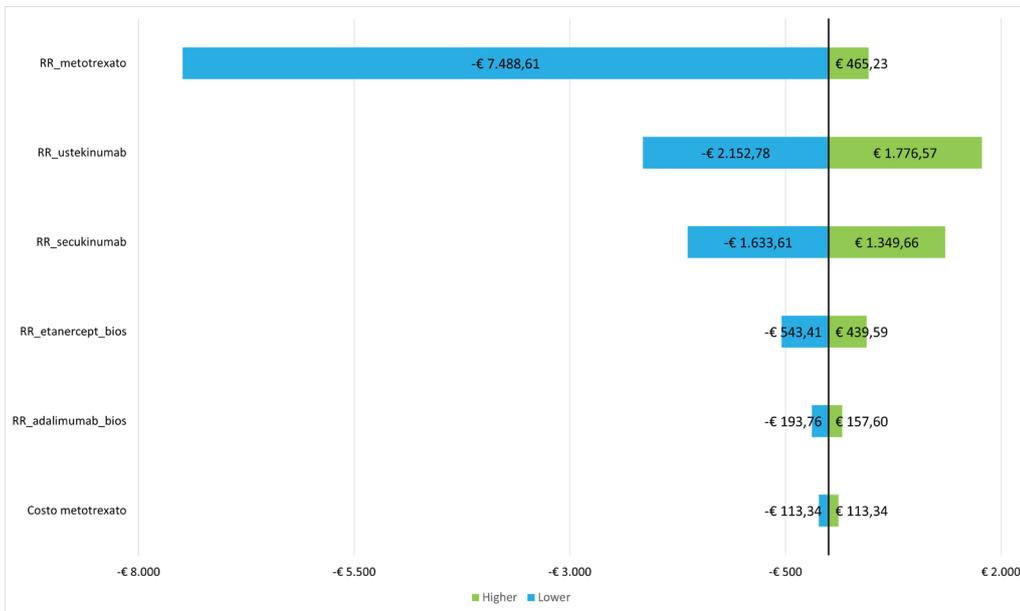


Fig. 3 - Analisi di sensibilità univariata costo per responder PASI 90 a 12 settimane.

il costo del metotrexato \pm 20%. Per facilitare la lettura della sensitivity analysis, il diagramma a tornado presenta la differenza in termini di aumento o diminuzione del valore del costo per responder, ottenuto dalla variazione di ciascun parametro in negativo (Lower) e in positivo (Higher), rispetto al risultato che si è ottenuto nel caso base. Pertanto, la linea verticale del grafico posta in corrispondenza dello zero rappresenta l'impatto nullo sul caso base. I risultati relativi al metotrexato mostrano come l'intervallo di confidenza del

rischio relativo sia il parametro che più influenza il risultato del costo per responder PASI 90 e PASI 75, con un impatto maggiore nel primo caso (Fig. 3 e 4).

Potenziale impatto sul SSN

I risultati dell'analisi costo per responder a 52 settimane sono stati utilizzati per stimare il potenziale impatto sul SSN dell'adozione della strategia terapeutica con il costo per



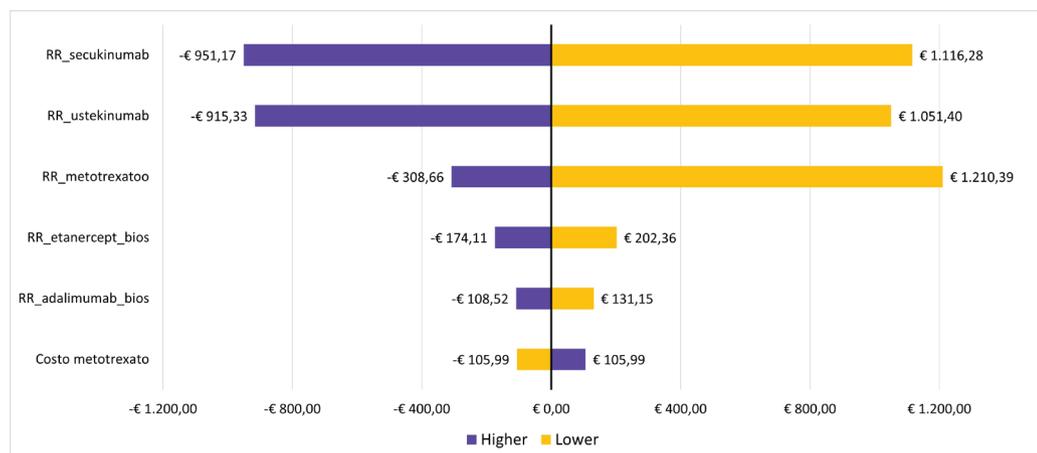


Fig. 4 - Analisi di sensibilità univariata costo per responder PASI 75 a 12 settimane.

responder più basso, rappresentata dal metotrexato. I costi aggiuntivi per responder PASI 90 e PASI 75 di ciascun trattamento versus il metotrexato sono stati calcolati dalla differenza tra i due costi per responder. Tale differenza consente di stimare (dividendo per il valore del costo per responder del metotrexato) il numero di pazienti potenzialmente trattabili con il metotrexato.

La Tabella VII mostra come con un dosaggio medio di metotrexato di 13,4 mg, a parità di risorse, sia possibile trattare, considerando il PASI 90 e il PASI 75, rispettivamente fino a 12 e 9 pazienti in più rispetto a ustekinumab e fino a 8 pazienti in più rispetto a secukinumab. Ipotizzando un budget medio di un'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di € 200.000, da allocare per la psoriasi moderata-severa, è possibile stimare sia il numero di pazienti che sarebbe possibile trattare per ciascun trattamento sia il numero di pazienti aggiuntivi potenzialmente trattabili con il metotrexato, la strategia terapeutica con il costo per responder più basso. La Tabella VIII evidenzia come con il metotrexato sia possibile trattare un numero di pazienti aggiuntivo responsivi al PASI 90 e al PASI 75, pari rispettivamente a un range di 17-75 e di 5-78 rispetto agli altri trattamenti.

TABELLA VII - Costo per responder addizionale PASI 75/90 per trattamento e numero di pazienti potenzialmente trattabili con metotrexato 13,4 mg

Treatmento	Costo per responder PASI 90 addizionale *	N. pazienti **	Costo per responder PASI 75 addizionale *	N. pazienti **
Secukinumab	€ 20.365,94	8,29	€ 17.834,08	7,77
Adalimumab_bs	€ 678,70	0,28	€ 129,39	0,06
Etanercept_bs	€ 8.474,23	3,45	€ 3.972,71	1,73
Ustekinumab	€ 29.310,60	11,94	€ 20.721,46	9,02

* (versus metotrexato 13,4 mg)

** potenzialmente trattabili con metotrexato 13,4 mg

Fonte: Elaborazione degli Autori.

TABELLA VIII - Numero di pazienti responsivi al PASI 75 e al PASI 90 trattabili con un budget medio di € 200.000 per trattamento

Treatmento	N. pazienti costo per responder PASI 90	Differenza versus costo per responder metotrexato	N. pazienti costo per responder PASI 75	Differenza versus costo per responder metotrexato
Metotrexato 13,4 mg	81,44		87,09	
Secukinumab	8,76	72,68	9,94	77,15
Adalimumab_bs	63,81	17,63	82,44	4,65
Etanercept_bs	18,30	63,14	31,90	55,19
Ustekinumab	6,30	75,15	8,69	78,40

Fonte: Elaborazione degli Autori.

Limiti dell'analisi

L'analisi costo per responder presenta alcuni limiti, a partire dalla robustezza della stima del braccio placebo (ACR) per l'endpoint secondario PASI 75, utile per calcolare la riduzione dei rischi assoluti (ARR) di ciascun trattamento versus il placebo. Tale stima si è resa quindi necessaria a causa della mancanza, nella network meta-analisi di Sbidian et al., degli ARR. Inoltre, data l'assenza in tale studio di stime indirette a 52 settimane, è stata assunta un'efficacia (PASI 75 e PASI 90) sostenuta fino a 52 settimane, in coerenza con quanto riportato in letteratura (16,17), nelle Linee Guida della regione Emilia-Romagna (12) e dal panel di esperti. Tuttavia, l'impatto stimato sul SSN potrebbe essere affetto da errori proprio per la mancanza di stime a 52 settimane derivanti da una comparazione indiretta. Un altro limite è rappresentato dall'assunzione fatta, secondo quanto emerso da un panel di esperti, sul dosaggio della formulazione orale sulla base di quella sottocutanea. Da ultimo, l'assenza nella NMA degli intervalli di confidenza relativi al rischio assoluto e l'impossibilità di stimarli non hanno consentito di stimare il limite inferiore e superiore del NNT e di valutarne quindi l'impatto nell'analisi di sensibilità univariata.

Discussione

L'utilizzo in prima linea dei farmaci biologici per la psoriasi a placche di grado da moderato a severo se da un lato ha certamente migliorato gli outcome di salute dei pazienti che ne soffrono, dall'altro ha portato a un uso non sempre appropriato di questi farmaci, con conseguente sottoutilizzo dei csDMARD, in particolare stime di mercato riportate che soltanto il 22% dei pazienti con psoriasi a placche ha utilizzato il metotrexato in prima linea di trattamento. Questo fenomeno ha quindi generato inappropriata prescrizione, come riportato nel Rapporto OsMed 2015, tanto che la stessa AIFA è dovuta intervenire con la determina n. 699. La presente analisi costo per responder è il primo studio che considera congiuntamente i farmaci più utilizzati nel contesto italiano, includendo quindi anche il metotrexato e non soltanto i farmaci biologici. La maggior parte delle evidenze disponibili per l'Italia riguarda analisi costo per responder che confrontano soltanto farmaci biologici/biosimilari (19,20). Comunque, un recente studio, in linea con la nostra analisi, ha evidenziato un più basso costo per responder del metotrexato rispetto ad adalimumab.

Per quanto riguarda il dosaggio di 15 mg di MTX, utilizzato nell'analisi di scenario, bisogna considerare che le Linee Guida europee raccomandano l'utilizzo di tale posologia per via iniettiva sin dall'inizio del trattamento e che, invece, le percentuali di risposta PASI 90 e PASI 75 del metotrexato stimate dalla NMA fanno riferimento a studi che valutavano formulazioni orali con un dosaggio iniziale inferiore a 15 mg. Ciò ha diverse implicazioni: 1) l'efficacia del metotrexato stimata nello studio Sbidian et al. potrebbe essere sottostimata rispetto a quella riscontrata nella pratica clinica; 2) i risultati delle analisi costo per responder potrebbero essere ancora più favorevoli per il metotrexato di quanto già non lo siano. In aggiunta a quanto riportato, recenti studi di confronto tra le due modalità di somministrazione hanno dimostrato che la forma orale è sia meno efficace che meno tollerata della forma sottocutanea e soprattutto che ha un effetto plateau a 15 mg che invece non ha la formulazione iniettiva (21,22).

Il metotrexato, come ha cercato di illustrare questa analisi, con un NNT più alto rispetto a quello dei trattamenti considerati e un costo per trattamento più basso, rappresenta il farmaco con il costo per responder PASI 90 a 12 e a 52 settimane più basso considerando entrambi i dosaggi (13,4 mg e 15 mg), pari rispettivamente a € 566,71/€ 634,37 e a € 2.464,89/€ 2.748,94. In linea teorica, i costi addizionali derivanti dalla differenza tra i costi per responder PASI 90 a 52 settimane di ciascun trattamento versus il costo per responder del metotrexato consentirebbero di trattare più pazienti; per esempio con il costo per responder PASI 90 di ustekinumab sarebbe possibile trattare con un dosaggio di metotrexato di 13,4 mg ulteriori 12 pazienti.

Conclusione

I risultati della presente analisi mostrano come, nella prospettiva del SSN, il metotrexato presenti un costo per responder PASI 90 sia a 12 che a 52 settimane inferiore rispetto ai farmaci attualmente più utilizzati (secukinumab, adalimumab,

etanercept e ustekinumab) per il trattamento di pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a grave. Ciò fornisce un'utile indicazione per i decisori per allocare, in accordo con la determina AIFA, in modo efficiente le risorse disponibili e consentire un accesso al trattamento di prima linea a molti più pazienti affetti da psoriasi a placche moderata-severa.

Disclosures

Davide Integlia is the CEO of Isheo srl and has received grants from Abbvie, Merck Serono, Bristol Myers Squibb, Pierre Fabre, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Angelini, Fidia Pharma, and AlfaSigma. Giuseppe Pompilio declares no conflict of interest. Financial support: This study received unconditional funding from AlfaSigma Italia S.p.A.

Bibliografia

1. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:743180. [CrossRef PubMed](#)
2. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Aug 1;4(8):a015354. [CrossRef PubMed](#)
3. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*. 2008;216(4):366-72. [CrossRef PubMed](#)
4. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):147-151. [CrossRef PubMed](#)
5. Prignano F, Rogai V, Cavallucci E, Bitossi A, Hammen V, Cantini F. Epidemiology of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Italy—a Systematic Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 30;20(7):43. [CrossRef](#)
6. Perrone V, Losi S, Maiorino A, Antonelli S, Giovannitti M, Giacomini E, Sangiorgi D, Degli Esposti L. Treatment Patterns and Pharmacoutilization in Patients Affected by Psoriasis: An Observational Study in an Italian Real-World Setting. *Drugs Real World Outcomes*. 2022 Jun;9(2):243-251. [CrossRef PubMed](#)
7. Blauvelt A, Griffiths CEM, Lebwohl M, et al. Reaching complete or near-complete resolution of psoriasis: benefit and risk considerations. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):587-590. [CrossRef PubMed](#)
8. Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH, et al. Ixekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(1):25-37. [CrossRef PubMed](#)
9. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):400-9. [CrossRef PubMed](#)
10. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie Generale n. 129 del 20-5-2020. [Online](#) (Accessed July 2022)
11. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2461-2498. [CrossRef PubMed](#)
12. Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biotecnologici in Dermatologia Regione Emilia-Romagna. Linee guida terapeutiche/1 Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche



- moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici. Novembre 2021. [Online](#) (Accessed July 2022)
13. Corazza, V., Cusano, F., De Pità, O., Rossi, L., & Virno, G. G. Methotrexate in the therapeutic pathway of patients with psoriasis. Analysis of clinical practice data and comparison with guidelines. *Dermatology Reports*. 2021;14(1). [CrossRef PubMed](#)
 14. AIFA. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma. 2016. [Online](#) (Accessed July 2022)
 15. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 23;5(5):CD011535. [CrossRef PubMed](#)
 16. Reich K, Sorbe C, Griese L, Reich JLK, Augustin M. The value of subcutaneous vs. oral methotrexate: real-world data from the German psoriasis registry PsoBest. *Br J Dermatol*. 2021 Apr;184(4):765-767. [CrossRef PubMed](#)
 17. Leonardi CL, See K, Burge R, Sun Z, Zhang Y, Mallbris L, Garrelts A, Warren RB. Number Needed to Treat Network Meta-Analysis to Compare Biologic Drugs for Moderate-to-Severe Psoriasis. *Adv Ther*. 2022 May;39(5):2256-2269. [CrossRef PubMed](#)
 18. 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 May;31(5):774-790. [CrossRef PubMed](#)
 19. Gisondi P, Loconsole F, Raimondo P, Ravasio R. Cost per responder for risankizumab vs secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2021;8(1):120-123. [CrossRef](#)
 20. Ravasio R, Antonelli S, Maiorino A et al. Cost per responder for ixekizumab and other biologic drugs approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019;6(1). [CrossRef](#)
 21. Attwa EM, Elkot RA, Abdelshafey AS, Hafez AR. Subcutaneous methotrexate versus oral form for the treatment and prophylaxis of chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2019 Sep;32(5):e13051. [CrossRef PubMed](#)
 22. Dogra S, Singh N, Kumar S, Narang T, Handa S. Comparison of overall efficacy and safety of oral versus subcutaneous methotrexate in severe psoriasis. *Dermatol Ther*. 2022 Aug;35(8):e15656. [CrossRef PubMed](#)

Disability weights for castration-resistant prostate cancer: an empirical investigation

Ludovica Borsoi¹, Oriana Ciani¹, Rocco De Vivo², Giorgio Ivan Russo³, Marcello Scarcia⁴, Chiara De Fino⁵, Patrizia Beccaglia⁵, Irene Luccarini⁵

¹Centre for Research on Health and Social Care Management (CERGAS), SDA Bocconi School of Management, Milan - Italy

²Medical Oncology Unit, AULSS 8 Berica - East District, Vicenza - Italy

³Urology Section, Department of Surgery, University of Catania, Catania - Italy

⁴Department of Urology, General Regional Hospital "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

⁵Janssen-Cilag SpA, Cologno Monzese, Milan - Italy

ABSTRACT

Introduction: Health state valuation and diagnostic-therapeutic pathways at the junction between non-metastatic and metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) are not well documented. We aimed at: (i) estimating the disability weights (DWs) for health states across a continuum of disease from asymptomatic non-metastatic (nmCRPC) to symptomatic metastatic state (mCRPC); (ii) mapping the diagnostic-therapeutic pathway of nmCRPC in Italy.

Methods: Structured qualitative interviews were performed with clinical experts to gather information on nmCRPC clinical pathway. An online survey was administered to clinical experts to estimate DWs for four CRPC health states defined from interviews and literature review (i.e., nmCRPC, asymptomatic mCRPC, symptomatic mCRPC, mCRPC in progression during or after chemotherapy). Clinicians' preferences for health states were elicited using the Person-Trade-Off (PTO) and Visual Analogue Scale (VAS) methods. DWs associated with each health state, from 0 (best imaginable health state) and 1 (worst imaginable health state), were estimated.

Results: We found that the management of nmCRPC is heterogeneous across Italian regions and hospitals, especially with respect to diagnostic imaging techniques. DWs for PTO ranged from 0.415 (95% confidence interval [CI] 0.208-0.623) in nmCRPC to 0.740 (95% CI 0.560-0.920) in mCRPC, in progression during or after chemotherapy. DWs for VAS ranged between 0.246 (95% CI 0.131-0.361) in nmCRPC to 0.689 (95% CI 0.583-0.795) in mCRPC, in progression during or after chemotherapy.

Conclusions: Estimated DWs suggest that delaying transition to a metastatic state might ease the disease burden at both patient and societal levels.

Keywords: Castration-resistant prostate cancer, Disability weights, Disease burden, Person-trade-off, Visual analogue scale

Introduction

Health care needs and demand run always ahead of the supply of health care resources. To tackle this issue, policy and decision-makers are increasingly compelled to use

evidence-based tools to achieve a more rational and efficient distribution of health care resources. The Disability-Adjusted Life Year (DALY) has gradually emerged as an aid in setting priorities in resource allocation, identifying the targets that are most relevant in terms of public health (1). The DALY aims at quantifying the burden of disease in terms of healthy life years lost at population level by summarizing the years of life lost due to premature death (YLLs) and the years lived with disability (YLDs), with one DALY representing one lost year of healthy life (2). The disability weight (DW) is an essential factor for estimating the YLDs: it represents the proportion of health lost due to an adverse outcome and can assume values from 0 (perfect health) to 1 (death or worst possible health state) (3). DWs reflect social values and are based on preferences for health states expressed by a panel of individuals, which can be composed by the general population, patients, medical experts or other professionals (e.g., policy-makers) (4). Since the 1996 Global Burden of Disease (GBD)

Received: May 26, 2022

Accepted: October 12, 2022

Published online: November 14, 2022

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Ludovica Borsoi

Centre for Research on Health and Social Care Management (CERGAS)

SDA Bocconi School of Management

Via Sarfatti 10

20136 Milano - Italy

ludovica.borsoi@unibocconi.it



study (5), a milestone for population health studies, several authors have investigated DWs for specific diseases or for several health states within one disease (6). DWs should be constantly updated to take into consideration changes in disease characteristics, treatments and the onset of new conditions or health states (7).

Prostate cancer (PC) is a major public health problem, being the second most commonly diagnosed cancer and the fifth most common cause of cancer death in men worldwide (8). In Italy, PC is the most commonly diagnosed cancer in men, with a higher incidence in people aged 50-69 years, and the third cause of cancer death in men (9). Castration-resistant PC (CRPC), defined by disease progression despite androgen deprivation therapy (ADT), is a continuum of disease ranging from patients without metastases or symptoms (non-metastatic CRPC, nmCRPC) to patients with metastases and cancer-related complications (metastatic CRPC, mCRPC) (10,11). Variations in the management of the disease in clinical practice may significantly impact on metastases onset, affecting patients' survival and health-related quality of life (HRQoL) (12,13). However, at present clinical management of nmCRPC patients is patchy and not well documented (14,15). Moreover, although several studies have revealed that metastases onset is associated with higher DWs (16,17), there is no empirical evidence within the CRPC setting. This study aims at estimating the DWs for health states associated with a CRPC disease based on a survey of health care professionals in Italy. As a secondary objective, we aimed at mapping the diagnostic and therapeutic pathway of nmCRPC disease in the country.

Methods

The study developed through two key methodological steps: structured qualitative interviews and an online survey. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (18) and ethical approval for this research was obtained.

Structured qualitative interviews

We carried out structured, individual qualitative interviews with a purposive sample of Italian medical oncologists and urologists, selected to maximize representativeness of clinical practice across different Italian regions and on the basis of their recognized expertise in the management of nmCRPC (e.g., authors of peer-reviewed publication on nmCRPC). Although purposive sampling can be subject to selection bias (19), it is a technique widely used in qualitative research for the identification and selection of information-rich cases, that is, individuals who are especially knowledgeable about or experienced with the central phenomenon in the study (20).

The objectives of the interviews were to characterize different health states within the spectrum of CRPC disease (from nmCRPC to mCRPC), and to gather qualitative information on the diagnostic and treatment pathways of nmCRPC patients. Experts were invited via email to partake in the project, and an informed consent form was sent to those who agreed

to participate. The interview questions (Supplementary file S1) were shared in advance. We carried out a pilot phase with two clinicians in order to validate the interview guide. Interviews were conducted in Italian either by phone or face-to-face, recorded and transcribed. Transcripts were analyzed qualitatively and synthesized using standard thematic analysis (21), and results were reported in an anonymized format. Quotes from the experts interviewed were included to illustrate key points, and a numerical code reported in parentheses was used to refer to different responders (i.e., experts were labelled from I to X). Descriptors were used in the text to inform readers on the degree of agreement of clinicians interviewed on a certain topic (see Supplementary Table A for interpretation of these descriptors).

Survey on DWs

An online survey addressed to urologists and medical oncologists was carried out in order to estimate DWs for CRPC.

The information collected during the interviews and the evidence from the literature (22) contributed to the drafting of the health states of CRPC. Four health states and their respective labels were identified, each assumed to be internally homogeneous in terms of disease severity, disability, treatment and prognosis. In line with several studies on DWs elicitation (23-25), also a description of the health states through EQ-5D-3L descriptive system was provided on five different dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression (26). Each dimension presents three levels of severity: no problems, moderate problems and severe problems. The EQ-5D descriptions for the health states were drafted using the results of qualitative interviews, where clinicians were asked to describe how a nmCRPC and mCRPC patient feels, and the published literature on mCRPC (27). For each health state, a standardized vignette was prepared, reporting the disease label, a brief clinical description and the generic description through EQ-5D dimensions (Figure 1). The vignettes were validated by one clinician and two health economists. We decided to use the 3-level version of the EQ-5D as, during the validation step of the vignettes, it resulted easier to implement than the 5-level version and was judged as being more easily comprehensible.

An online questionnaire was designed through Qualtrics XM and administered to clinicians, whose preferences on the health states were elicited using two valuation methods, the Person-Trade-Off (PTO) and the Visual Analogue Scale (VAS). With the PTO method, experts were asked to trade-off a number of individuals with perfect health and a number of individuals in the health state to be assessed (Supplementary File S2) (23,28). Due to the complexity of PTO exercise, respondents were given the possibility to check their answers and revise them if necessary. The PTO method attempts to measure social preference instead of individual preferences, as interviewees are asked to state preferences between people (28). Therefore, the estimates derived from PTO should reflect the perspective of a policy-maker, and PTO may represent the preferred method for estimating DWs for burden of disease

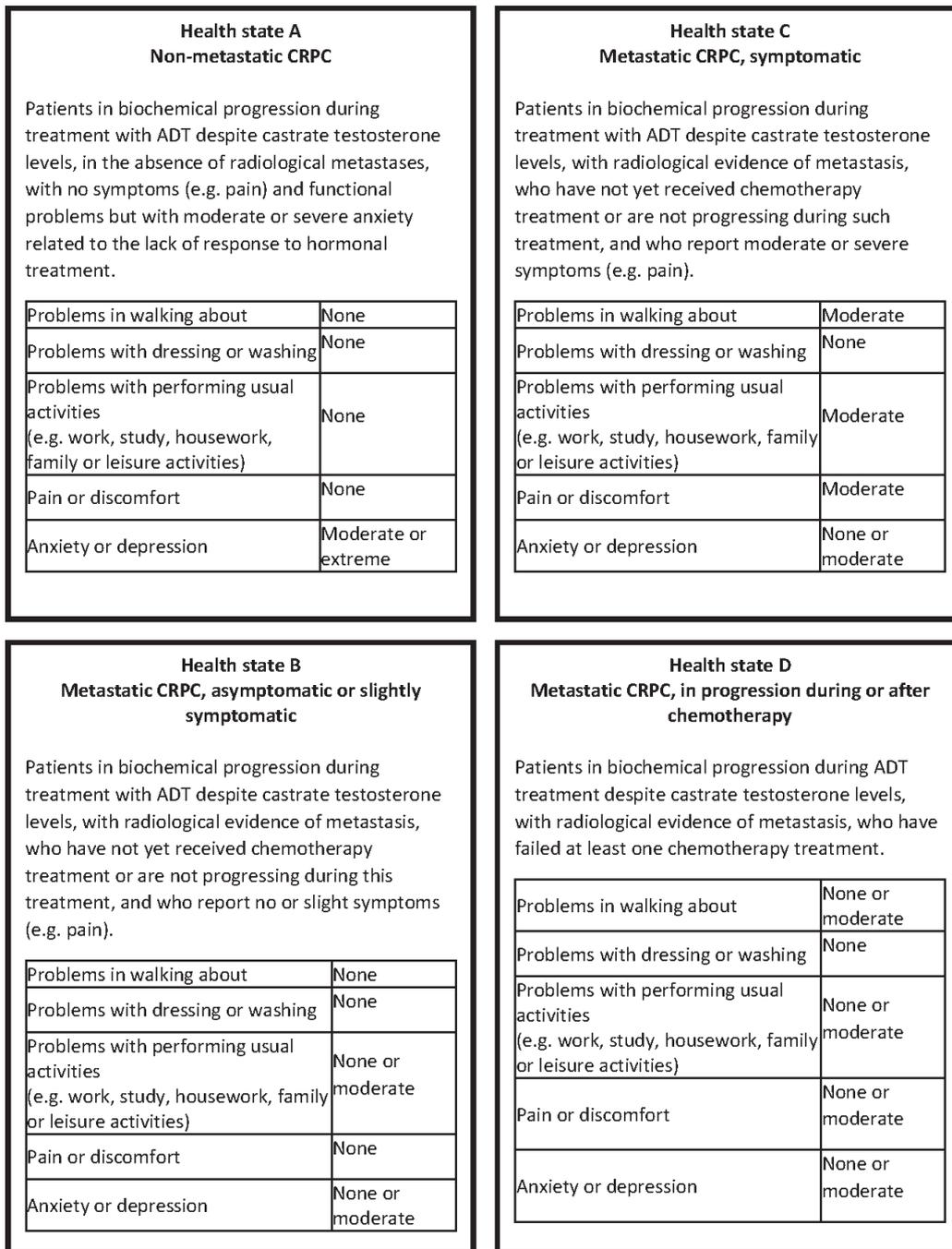


Fig. 1 - Vignettes for health states. ADT = androgen deprivation therapy; CRPC = castration-resistant prostate cancer.

studies. With the VAS method, instead, experts were asked to give a direct ranking of the health states in two steps: (1) by ordering the health states from the best (I) to the worst (IV); (2) by assigning a score to each health state through a graduated scale, which assumes values from 0 (worst score = death or worst possible health status) to 100 (best score = perfect health) (Supplementary File S2) (23). The VAS exercise is cognitively simpler than the PTO (29) as it does not entail a trade-off feature, and it was used to double-check the reliability of DWs obtained through the PTO method (23). The VAS scores provide information about the relative desirability of health states rather than giving evidence on the trade-offs

that people are willing to make (30). All health states were valued independently according to both methods. The DWs were derived according to the following formulas (23):

$$DW (PTO) = 1 - (1,000/N)$$

$$DW (VAS) = 1 - (VAS \text{ score}/100)$$

where N is the number of subjects in a certain health state for which 1 year of life extension is equivalent to the extension of 1 year of life for 1,000 healthy individuals. Data analyses were carried out using Stata® (v16; StataCorp LLC, College Station, TX). A complete case analysis was carried



out, that is, only complete questionnaires were considered (31). Individual DWs for both PTO and VAS were averaged across responders to obtain the DWs for the whole sample. Means and corresponding confidence intervals were computed using the command *ci means* in Stata. To establish whether the disease health states were valued in a consistent manner by individuals between the two valuation methods, the DWs obtained from the PTO and VAS methods were compared using Kendall rank correlation test, which is intended for use on small- and moderate-sized datasets (32). Kendall tau-a and tau-b statistics can assume values from -1 to 1 , where -1 means perfectly negative correlation and 1 means perfectly positive correlation. A p-value <0.05 was considered significant.

In the absence of a gold standard to evaluate the validity of DWs (6), we first compared the results obtained with the rankings of matching diseases drawn the GBD 2013 study (33), a web-based survey of participants aged 18-65 years in four European countries (Hungary, Italy, the Netherlands and Sweden). More specifically, we considered the DWs for the following cancer health states: (i) diagnosis and primary therapy; (ii) metastatic cancer; (iii) terminal phase with medication; (iv) terminal phase without medication. Then, we compared the DWs for objectively less severe and more severe health states.

A pilot of the survey was conducted by recruiting a sample of clinicians during two national scientific conferences of urologists in Italy. Clinicians were randomly identified and interviewed by one researcher at the congress venues. Following the pilot phase, a distribution list of urologists was created ad hoc by mapping all the urology units in Italy. A search on the hospitals' website and on Google was performed to retrieve the email address of urologists operating in each unit. A snowballing procedure led to further enrich this list with Italian clinical experts in CRPC. Similarly to what discussed for the interviews, also in this case the purposive sampling approach adopted may have led to selection bias (19). However, due to the lack of a publicly available and comprehensive database on Italian clinicians dealing with nmCRPC patients, a purposive sampling represented the only doable and most cost-effective approach to recruit responders.

The survey was sent at the end of September 2020. Three reminders were sent through Qualtrics XM, one every 2 weeks, before closing the survey at the beginning of November 2020.

Results

Ten clinical experts over thirty-two invited (31%), four urologists and six oncologists operating in eight different Italian regions with an average experience of 13 years in the management of PC patients, agreed to be interviewed and partake in the project (Supplementary Fig. A).

Health states description and HRQoL for CRPC patients

With respect to HRQoL, clinicians agreed that nmCRPC patients usually do not experience pain due to the disease (i.e., are asymptomatic) nor difficulties in performing daily

activities. The main impact of the disease is on the emotional and psychological sphere, as «(...) it is not easy to live in a state in which the [Prostate-Specific Antigen] PSA continues to rise and you know that the disease will become metastatic sooner or later. The patient knows that he has a sword of Damocles above his head (...)» (III). mCRPC patients can be asymptomatic, symptomatic or heavily symptomatic. Generally, the presence and severity of pain is due to metastases and «(...) depends also from the site of metastases. Pain may become extremely relevant if the patient has diffused bone metastases and problems in lymph nodes» (I). For symptomatic or heavily symptomatic patients, the impact of the disease on the ability to perform daily activities and on the social sphere may be substantial, and can vary according to the patients' age (e.g., older patients usually have a less aggressive disease and more leniently accept their conditions). The anxiety may be more pronounced when the patient receives the first diagnosis of metastatic disease, as he knows that his health state has changed, but usually «(...) the passage from first to second treatment line is not lived as a drama» (X). In some cases, the mCRPC patient is less worried and anxious than the nmCRPC one because he is more "prepared" («Sometimes the certainty, although negative, is better than the doubt» (VII)).

On the basis of the interviews and published literature (22), four health states for CRPC patients were identified: nmCRPC, asymptomatic mCRPC, symptomatic mCRPC, mCRPC in progression during or after chemotherapy. For these health states, DWs were estimated through a survey addressed to clinical experts (see the "Disability weights" section).

Diagnostic and treatment pathway of CRPC patients

nmCRPC patients usually face a long history of disease, and, according to the majority of clinicians interviewed, their clinical pathway is currently «not well defined» (I) and «needs to be ameliorated and codified» (X).

The diagnosis is made with a combination of laboratory tests (PSA) and imaging. Computed tomography (CT) scan and bone scan «are the gold standards for diagnosis» (VI) and, with very few exceptions, are always used for the diagnosis of nmCRPC, as indicated by clinical guidelines (34). Moreover, their use is compulsory to administer next-generation androgen receptors (e.g., apalutamide, enzalutamide, darolutamide), also for compassionate use. Despite the presence of a standard approach, however, nmCRPC patients «are diagnosed in a very heterogeneous manner» (IX) and «very often the choice of imaging is discretionary» (X). Currently, prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) or choline PET is available, characterized by higher sensitivity and specificity. Sometimes diagnosis is performed through PET only, in contrast to clinical guidelines. According to some clinicians, the use of PET varies widely across different hospitals, «on the basis of the possibility of the center to perform these exams» (IV) and may depend on the preferences of clinician who is in charge of patient care. Despite the use of new-generation imaging, some responders recognize that this approach might not be appropriate in this setting «because in the phase III trials of the new molecules (...) the patient was

diagnosed on the basis of a negative CT scan and bone scan» (X) and «in theory the staging in real life should follow the one performed in the trials, i.e., traditional imaging» (IX), to replicate similar results.

After diagnosis, nmCRPC patients treated with ADT «are always followed in outpatient setting» (III), «continue to do visits and exams with increasing frequency and continue to receive the therapy that was already ongoing» (II). The clinician in charge of nmCRPC patients' care is mainly represented by the urologist, the oncologist or the radiotherapist. The prominence of one figure over the other may vary across different hospitals, as the management of nmCRPC is extremely heterogeneous in Italy, and may depend on the type of primary treatment, for example, urologist for patients who underwent surgical treatment or radiotherapist for those treated with radiotherapy. Despite the presence of a main responsible figure in the patient pathway, all clinicians interviewed declare that in their hospitals there is a multidisciplinary team for the management of PC patients, thus treatment decisions for nmCRPC patients are taken collectively and responsibility is shared. In the majority of hospitals, however, only some selected nmCRPC cases are discussed by the multidisciplinary team, usually identified by the main responsible clinician and limited to the most complex patients. The majority of responders report that there are no codified criteria that drive the choice of which cases should be discussed. The specialists usually involved in the multidisciplinary teams are urologists, medical oncologists, radiotherapists and pathologists. In some cases, also radiologists and nuclear medicine clinicians are involved to interpret the imaging results, as well as palliative care clinicians, endocrinologists, psychiatrists and psycho-oncologists. Overall, clinicians believe that the discussion of cases in multidisciplinary teams should follow a generalized approach as «it ensures quality and gives a holistic vision of the patient. (...) This multidisciplinary approach is a guarantee of clinical pathway's speed, from diagnosis to restaging to therapy choice» (I). The formal recognition of multidisciplinary teams through integrated care pathway, with either hospital or regional accreditation, is heterogeneous across Italian hospitals and in place in 50% of the organizations represented by interviewees.

At the time of the interviews, the reimbursement of next-generation androgen inhibitors (e.g., apalutamide, enzalutamide, darolutamide) in Italy was still under negotiation, the standard of care for nmCRPC patients was therefore ADT and active follow-up, although the majority of clinicians declared to administer the next-generation androgen inhibitors for compassionate use. Clinicians cited several factors, besides effectiveness, that may influence the choice of one treatment over the others, among which were the availability of alternative therapies, the patient's profile, the impact of treatment on HRQoL, its cost, clinician's preferences and also an explicit request coming from the patient. Clinicians agree that only one line (maximum two lines) of hormonal manipulation should be performed in this patient population, and that the use of successive manipulations, very common in the past, should be abandoned as they do not provide any added value for a nmCRPC patient (34). Clinicians expect that, with the diffusion of next-generation androgen inhibitors in clinical practice, «(...) the overall management of these patients will change both in

terms of referral and in terms of more homogeneity in patients' selection, follow-up and treatment» (X).

Disability weights

The online survey on DWs for CRPC health states was sent to 1,323 clinicians (of whom 1,227 were urologists). Among the experts invited, 54 started the online survey and 21 completed it (response rate = 1.6%; completion rate = 39%). Respondents reported an average experience in managing PC patients of approximately 16 years (standard deviation [SD] = 10.1), and the majority were urologists (66.7%) (Tab. I). They operated in 10 different Italian regions, and the majority in Northern Italy (66.7%).

Table I - Background characteristics of respondents

	Respondents' characteristics N = 21
Professional figure, n (%)	
Oncologist	6 (28.6%)
Urologist	14 (66.7%)
Radiotherapist	1 (4.8%)
Gender, n (%)	
Male	16 (76.2%)
Female	5 (23.8%)
Years of experience, mean (SD)	15.7 (10.1)
Years of experience by professional figure, mean (SD)	
Oncologist	15.1 (9.4)
Urologist	15.2 (10.8)
Radiotherapist	25.0 (0.0)
Geographical region in which they operate, n (%)	
North	14 (66.7%)
Centre	4 (19.0%)
South	3 (14.3%)

SD = standard deviation.

According to the ranking of the health states provided in the VAS exercise, experts considered nmCRPC as the best state (with one exception), while responses were more heterogeneous as regards symptomatic and progressive metastatic CRPC (Tab. II).

The estimates (Tab. III, Fig. 2) clearly show that the DWs for metastatic disease states are higher than the non-metastatic one, and increase with disease progression. The absolute values of the weights for PTO ranged from 0.415 (95% confidence interval [CI], 0.208-0.623) in nmCRPC to 0.740 (95% CI, 0.560-0.920) in mCRPC, in progression during or after chemotherapy. As for the VAS method, weights ranged



Table II - Visual Analogue Scale (VAS) results (ordering)

Health states	VAS order n (%)				VAS order mean (SD)
	I (best)	II	III	IV (worst)	
Non-metastatic CRPC	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0 (0.2)
Metastatic CRPC, asymptomatic or slightly symptomatic	1 (4.8%)	20 (95.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2.0 (0.2)
Metastatic CRPC, symptomatic	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (47.6%)	11 (52.4%)	3.5 (0.5)
Metastatic CRPC, in progression during or after chemotherapy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (52.4%)	10 (47.6%)	3.5 (0.5)

CRPC = castration-resistant prostate cancer; SD = standard deviation.

Table III - Disability weights according to Person-Trade-Off (PTO) and Visual Analogue Scale (VAS)

Health states	Disability weights				Kendall rank correlation*	
	PTO		VAS			
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	tau-a	tau-b
Non-metastatic CRPC	0.415	0.208-0.623	0.246	0.131-0.361	0.2238 n.s.	0.2859 n.s.
Metastatic CRPC, asymptomatic or slightly symptomatic	0.474	0.261-0.688	0.375	0.282-0.469	0.1286 n.s.	0.1463 n.s.
Metastatic CRPC, symptomatic	0.681	0.494-0.868	0.605	0.522-0.690	0.0333 n.s.	0.0370 n.s.
Metastatic CRPC, in progression during or after chemotherapy	0.740	0.560-0.920	0.689	0.583-0.795	0.1048 n.s.	0.1145 n.s.

CRPC = castration-resistant prostate cancer.

*Kendall tau-a and tau-b statistics are reported, as well as the statistical significance of the correlation (n.s. means not significant).

between 0.246 (95% CI 0.131-0.361) in nmCRPC and 0.689 (95% CI, 0.583-0.795) in mCRPC, in progression during or after chemotherapy. The strength and direction of association that exists between PTO and VAS values for each health state, as assessed by Kendall rank correlation test, was weak and not statistically significant (Tab. III). The lack of statistical significance might be partly explained by the limited sample size analyzed. However, at the aggregate level, the ranking of PTO and VAS is consistent (i.e., monotonically increasing),

suggesting some internal coherence of data. Exploratory analyses indicate that in the PTO exercise higher experience corresponds to lower values assigned to the DW (negative correlation, although statistically significant only for the nmCRPC state).

Discussion

Over the years, resource allocation decisions have been increasingly supported by information on the distribution of population health. To this end, investigating aspects related to the burden of disease are essential to guarantee an equitable access to care to all patients. This is particularly relevant for relatively new subpopulations, whose health needs have not been fully assessed and addressed.

The interest toward nmCRPC is growing, due to the advancements in treatment and in diagnosis, with the approval of next-generation androgen inhibitors and new imaging modalities respectively (14,15). However, there are still many concerns regarding the management of patients with nmCRPC (35). For example, it is currently unclear whether treatment decisions in a CRPC setting should change based on new imaging techniques, or which next-generation androgen inhibitor is to be chosen due to the lack of direct comparisons among agents (36). This lack of clarity is likely to translate into heterogeneity in the management of nmCRPC in clinical practice. Moreover, to date, the evidence on the burden of the disease is scant.

This study, by means of a mixed-methods approach that combines qualitative and quantitative evidence, aimed at estimating the DWs of CRPC health states and investigating the diagnostic and clinical pathway of CRPC patients in the Italian National Healthcare System.

Individual, qualitative interviews with 10 clinical experts revealed that the management of nmCRPC is heterogeneous across Italian regions and hospitals, especially with respect to the imaging techniques used for the diagnosis of nmCRPC. Due to disease complexity, these patients are usually followed by multidisciplinary teams, which, according to experts, have become more widespread in Italy in the last years as they ensure a comprehensive vision on the patients' condition, leading to the definition of a more appropriate clinical pathway. Despite the relevance of several factors in treatment decisions, clinicians recognized that treatment choices may be constrained by the availability of alternative therapies. Ultimately, this may have a substantial impact also on patients' quality of life, as clinicians agreed that metastatic patients have a more impaired quality of life than non-metastatic ones.

These insights were confirmed by the DWs for CRPC health states estimated using two different valuation methods, PTO and VAS, through an online survey addressed to clinical experts in Italy. According to both VAS and PTO, metastatic disease states are associated with higher disability than the non-metastatic state. Our results revealed that the DWs based on the VAS were lower than those based on PTO. This is in line with the findings of a study conducted by Stouthard and colleagues (23), who revealed that VAS weights were lower than PTO ones for a substantial number of conditions. This discrepancy may be partially explained by the difference in the information provided by VAS and PTO. The former

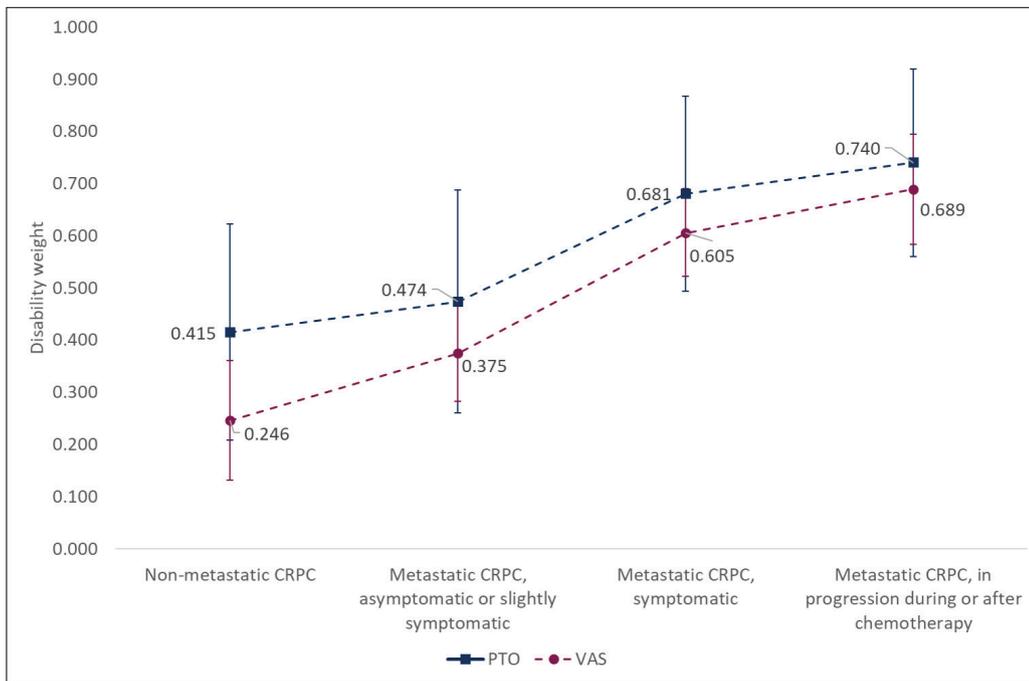


Fig. 2 - Disability weights according to Person-Trade-Off (PTO) and Visual Analogue Scale (VAS). CRPC = castration-resistant prostate cancer.

reveals the relative desirability of a health state compared to others, rather than the preference for it (37). The latter, instead, by forcing respondents to make trade-offs (e.g., decide how many healthy life years of individuals they are willing to sacrifice), is recommended to assess the preference for a specific health state (28).

The face validity of these results was assessed in comparison with estimates provided by the GBD 2013 study (33) about the following cancer DWs: (i) diagnosis and primary therapy: 0.288; (ii) metastatic: 0.451; (iii) terminal phase with medication: 0.540; (iv) terminal phase without medication: 0.569. Although the health states of the GBD study do not perfectly match with the health states evaluated in our study, the clinical setting and disease severity are comparable. Our estimated DWs are generally higher; however, the ranking is in line with that described in the GBD study. A second approach to assess validity is to compare the DWs of disease stages within a certain disease, that is, compare less severe and more severe health states. According to our results, the more severe is the health state the higher is the DW.

This study has some limitations. First, due to the limited sample of respondents, the opinions collected from experts may not be fully representative of the Italian clinical practice. However, as regards individual interviews, clinicians were carefully identified on the basis of their recognized expertise in the management of nmCRPC patients and taking into account possible heterogeneity in clinical practice due to different geographical distribution. With respect to valuation exercise, the low response rate could be mainly attributed to the ongoing Covid-19 pandemic at the time of survey administration. Moreover, the unfamiliarity of clinicians with this type of valuation exercise may have discouraged them to access the survey. According to a literature review by Haagsma and colleagues (6), however, the panel of medical experts involved in DWs studies varied from 9 to 49

members. Therefore, although limited, the size of our expert panel is in line with published literature. Future research might involve a higher number of respondents in order to improve the external validity of DWs estimates.

Second, the survey completion rate was low. This may be explained by the complexity of the valuation exercise, especially the one regarding PTO. The perception of complexity might have been enhanced by the fact that the survey was self-administered, that is, the respondent could not receive immediate support from the researchers during completion. The majority of respondents who did not complete the questionnaire stopped at the beginning of the valuation exercise, which started with PTO. The complexity of the exercise may therefore have caused data to be missing not at random. As a consequence, the use of a complete case analysis might have negatively impacted the robustness of estimates (38,39). Future research might address the complexity issue by administering the survey in person rather than online, in order to better support the respondents in the completion of the valuation exercise.

Third, in the valuation exercise we did not include indicator conditions to be valued, preventing us from assessing the correlation between the DWs estimated by our experts and the corresponding DWs established in previous studies (i.e., external consistency of the panel). However, based on the pilot phase, we realized that adding one or more indicator conditions would have increased the burden for respondents, therefore we decided to focus the valuation only on the health states of interest.

Conclusions

This study provides insights about the current diagnostic and therapeutic pathway of nmCRPC patients, highlighting challenges associated with the management of this patient



population. Our findings contribute for the first time to estimate the DWs associated with different health states of CRPC, based on two different approaches. Despite the differences in the absolute values of DWs between PTO and VAS, our results suggest that delaying transition to a metastatic state would ease the disease burden, with a positive impact both on patients and on the health care system as a whole. Further research involving a larger and/or different sample of respondents (e.g., general population, policy-makers) is needed in order to confirm our preliminary estimates of DWs for CRPC. Delaying metastases onset might be a therapeutic goal in clinical decision-making at the individual level, and knowledge of health states DWs may help establish priority setting in health care funding at the population level.

Disclosures

Conflict of interest: LB, OC, RDV and GIR declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and publication of this study. MS declares the following competing interests: Janssen-Cilag SpA (consultations), Takeda (consultations). CDF, PB and IL are employees of Janssen-Cilag SpA.

Financial support: CERGAS SDA Bocconi received an unrestricted grant from Janssen-Cilag SpA for this study. The funders had no access to the dataset and had no role in study design, data collection or analysis.

Author contributions: Conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, writing - original draft: LB and OC; Funding acquisition, supervision: OC; Visualization: LB; Writing - review and editing: LB, OC, RDV, GIR, MS, CDF, PB and IL.

Research ethics: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of Università Commerciale Luigi Bocconi (prot n. 14354-2, September 16, 2019).

Data Availability Statement: All relevant data can be found in the manuscript or in the supplementary materials provided online.

References

- World Bank. *World Development Report 1993: Investing in Health*. [Online](#) (Accessed May 2022).
- Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ*. 1994;72(3):429-445. [PubMed](#)
- Devleesschauwer B, Havelaar AH, Maertens de Noordhout C, et al. Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease. *Int J Public Health*. 2014;59(3):565-569. [CrossRef PubMed](#)
- Essink-Bot ML, Bonsel G. How to derive disability weights (Chapter 9.1). *J Immunol*. 2002;01(01):449-465.
- Murray CJL, Lopez AD; World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health. (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary/edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez. World Health Organization. [Online](#) (Accessed May 2022).
- Haagsma JA, Polinder S, Cassini A, Colzani E, Havelaar AH. Review of disability weight studies: comparison of methodological choices and values. *Popul Health Metr*. 2014;12(1):20. [CrossRef PubMed](#)
- Ock M, Park B, Park H, et al. Disability weights measurement for 289 causes of disease considering disease severity in Korea. *J Korean Med Sci*. 2019;34(suppl 1):e60. [CrossRef PubMed](#)
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. [CrossRef PubMed](#)
- AIOM-AIRTUM. The numbers of cancer in Italy. 2019 [in Italian]. [Online](#) (Accessed May 2022).
- Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(6):380-384. [CrossRef PubMed](#)
- Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010;17(12)(suppl 2):S72-S79. [CrossRef PubMed](#)
- Xie W, Regan MM, Buyse M, et al; ICECaP Working Group. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3097-3104. [CrossRef PubMed](#)
- Halabi S, Kelly WK, Ma H, et al. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1652-1659. [CrossRef PubMed](#)
- López-Campos F, Conde-Moreno A, Barrado Los Arcos M, Gómez-Caamaño A, García-Gómez R, Hervás Morón A. treatment landscape of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a window of opportunity. *J Pers Med*. 2021;11(11):1190. [CrossRef PubMed](#)
- Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2019 Feb;75(2):285-293. [CrossRef PubMed](#)
- Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al; Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1749-1768. [CrossRef PubMed](#)
- Haagsma JA, Maertens de Noordhout C, Polinder S, et al. Assessing disability weights based on the responses of 30,660 people from four European countries. *Popul Health Metr*. 2015;13(1):10. [CrossRef PubMed](#)
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. [CrossRef PubMed](#)
- Lohr SL. *Sampling. Design and analysis*. 3rd ed. CRC Press/Chapman & Hall; 2022.
- Creswell JW, Poth CN. *Qualitative inquiry and research design: choosing among five approaches*. SAGE Publications; 2016.
- Castleberry A, Nolen A. Thematic analysis of qualitative research data: is it as easy as it sounds? *Curr Pharm Teach Learn*. 2018;10(6):807-815. [CrossRef PubMed](#)
- Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139440. [CrossRef PubMed](#)
- Stouthard M, Essink-Bot M-L, Bonsel G, et al. Disability weights for diseases in The Netherlands. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 1997;01(01).
- Schwarzinger M, Stouthard ME, Burström K, Nord E. Cross-national agreement on disability weights: the European Disability Weights Project. *Popul Health Metr*. 2003;1(1):9. [CrossRef PubMed](#)
- Haagsma JA, Havelaar AH, Janssen BM, Bonsel GJ. Disability adjusted life years and minimal disease: application of a preference-based relevance criterion to rank enteric pathogens. *Popul Health Metr*. 2008;6(1):7. [CrossRef PubMed](#)



26. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208. [CrossRef PubMed](#)
27. Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-related quality of life and health utilities in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a survey capturing experiences from a diverse sample of UK patients. *Value Health*. 2015;18(8):1152-1157. [CrossRef PubMed](#)
28. Nord E. The person-trade-off approach to valuing health care programs. *Med Decis Making*. 1995;15(3):201-208. [CrossRef PubMed](#)
29. van Spijker BA, van Straten A, Kerkhof AJ, Hoeymans N, Smit F. Disability weights for suicidal thoughts and non-fatal suicide attempts. *J Affect Disord*. 2011 Nov;134(1-3):341-347. [Cross-Ref PubMed](#)
30. Froberg DG, Kane RL. Methodology for measuring health-state preferences—I: measurement strategies. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(4):345-354. [CrossRef PubMed](#)
31. Little RJ, Carpenter JR, Lee KJ. A comparison of three popular methods for handling missing data: complete-case analysis, inverse probability weighting, and multiple imputation. *Sociol Methods Res*. 2022. [CrossRef](#)
32. Kendall MG. A new measure of rank correlation. *Biometrika*. 1938;30(1/2):81-93. [CrossRef](#)
33. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e712-e723. [CrossRef PubMed](#)
34. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Guidelines – Prostate cancer. 2019 [in Italian]. [Online](#) (Accessed May 2022).
35. Tartarone A, Lerose R, Tartarone M. Decisions and dilemmas in non-metastatic castration-resistant prostate cancer management. *Med Oncol*. 2022;39(7):107. [CrossRef PubMed](#)
36. Cattrini C, Caffo O, De Giorgi U, et al. Apalutamide, darolutamide and enzalutamide for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): a critical review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1792. [CrossRef PubMed](#)
37. Brazier J, Deverill M, Green C. A review of the use of health status measures in economic evaluation. *J Health Serv Res Policy*. 1999;4(3):174-184. [CrossRef PubMed](#)
38. Allison PD. *Missing data*. Sage Publications; 2002. [CrossRef](#)
39. Little RJ, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. John Wiley & Sons; 2020.

La territorializzazione del farmaco in epoca di PNRR: prospettive, opportunità e spunti di riflessione da un panel di esperti

Anna Maria Marata¹, Walter Marrocco², Emanuela Arcangeli³, Mattia Battistini⁴, Giuliano Buzzetti⁵, Riccardo Candido⁶, Gianluigi Casadei⁷, Francesco Cattel⁸, Arturo Cavaliere⁹, Agostino Consoli¹⁰, Giovanni Corrao¹¹, Guido Didoni¹², Mauro Di Gesù⁴, Alberto Giovanzana¹³, Matteo Lenzi¹⁴, Massimo Medaglia⁵, Marta Meloncelli¹⁵, Stefano Palcic⁶, Marcello Pani¹⁶, Francesca Patarnello¹⁷, Emanuele Pria¹⁸, Dario Scaduto¹⁹, Valeria Tozzi²⁰, Marco Zibellini²¹, Elisa Crovato²²

¹Commissione Regionale del Farmaco Emilia Romagna, Bologna; ²Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Roma; ³Amgen, Milano; ⁴Sanofi, Milano; ⁵Dephaforum, Milano; ⁶Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Trieste; ⁷Università degli Studi di Milano, Milano; ⁸AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino; ⁹Azienda Sanitaria Locale di Viterbo, Viterbo; ¹⁰Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; ¹¹Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano; ¹²BMS Italia, Roma; ¹³Teva, Milano; ¹⁴Astellas Pharma, Milano; ¹⁵Alexion Pharma Italy, Milano; ¹⁶Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; ¹⁷AstraZeneca, Milano; ¹⁸Gilead Sciences, Milano; ¹⁹Abbvie, Roma; ²⁰Cergas, SDA Bocconi, Milano; ²¹Direzione Tecnico Scientifica, Farmindustria, Roma; ²²Chiesi Italia, Parma - Italy

Drugs territorialization in the era of PNRR: perspectives, opportunities and considerations from a panel of experts

This document illustrates the results of the work of two interdisciplinary and multistakeholder panels (researchers, public institutions, and industry representatives) on drug territorialization and digitalization, organized as part of a residential seminar held on 30 September and 1st October 2021.

Arising from some considerations about the demand for health and the provisions of the National Recovery and Resilience Plan (PNRR), the discussion touched various aspects of managing the transition from current to future management models. The importance of identifying criteria for prioritizing interventions in the area emerged: different methods of drug delivery, scientific information and measurement, re-evaluation of pathologies that can be managed in this area. Finally, the role of digitization within this change was explored.

The opinions provided by the experts move towards making the most of the opportunities arising from PNRR, in terms of investments in healthcare and data application, with a view to improve health system efficiency, patient care and related outcomes.

Keywords: Drug territorialization, Panel of experts, PNRR

Premessa

Il presente documento illustra i risultati del lavoro di due panel interdisciplinari di esperti rappresentanti delle istituzioni (nazionali e regionali), della ricerca (in ambito clinico ed economico) e delle imprese del settore sul tema della territorializzazione del farmaco in epoca di PNRR, con una riflessione anche sul ruolo della digitalizzazione.

Il lavoro è stato condotto nell'ambito di un seminario dal titolo "I nuovi scenari del farmaco in Italia: dalla determinazione del Prezzo & Rimborso alle prospettive di impiego sul territorio", tenutosi il 30 settembre e il 1° ottobre 2021 a Mogliano Veneto. L'evento, dopo un'edizione in virtuale a causa della pandemia, ha ripreso la sua originaria modalità residenziale.

La domanda di salute sul territorio

La gestione della domanda di salute sul territorio è un tema di estrema attualità in un momento storico come questo, in cui si ha l'opportunità di percorrere nuove strade organizzative, soprattutto in un'ottica di miglioramento della qualità dell'assistenza.

Nel corso degli anni, inoltre, alle prospettive della ricerca ispirate dall'Evidence Based Medicine (valore per il paziente, esperienza del clinico ed evidenze di letteratura) si sono associate quelle della Value Based Healthcare, teorizzata da

Received: September 21, 2022
Accepted: September 30, 2022
Published online: December 5, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Elisa Crovato
Chiesi Italia
Via Giacomo Chiesi 1
43122 Parma - Italy
e.crovato@chiesi.com



Porter (1,2), vale a dire una ristrutturazione dei sistemi sanitari che guardi al beneficio per il paziente tramite il miglioramento globale dell'assistenza. Tale framework si fonda principalmente su sei principi:

1. Organizzazione dell'assistenza in base alle patologie
2. Misurazione di costi ed esiti
3. Allineamento tra rimborso e valore
4. Integrazione dei sistemi
5. Geografia delle cure e prossimità
6. Sistema di Information Technology

In quest'ottica, le evidenze derivanti da dati della pratica clinica si confermano essere un valore aggiunto per identificare le priorità d'intervento, per orientarsi in base alla sicurezza delle terapie e per analizzare lo status dell'erogazione di servizi sul territorio.

Alcune importanti iniziative, tra cui la creazione di un'Alleanza per la Ricerca (ARCA) (3), sono già state avviate, con l'obiettivo di disporre di dati di qualità, tempestivi, accessibili e verificabili, oltre che interconnessi.

Poter disporre di solide analisi sulla domanda di salute sul territorio è essenziale per un'efficiente programmazione dell'offerta futura e il miglioramento degli esiti di salute, mediante un approccio al paziente sempre più personalizzato e olistico.

L'opportunità derivante dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)

Il PNRR ha destinato alla Missione Salute, la numero 6, 15,63 miliardi di euro, pari all' 8,16% dell'importo totale, per sostenere importanti riforme e investimenti a beneficio del Servizio Sanitario Nazionale, da realizzare entro il 2026.

La Missione 6 si concentra su due componenti fondamentali: 6.1 – Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale e 6.2 – Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale.

Il miglioramento delle prestazioni erogate sul territorio dovrebbe essere perseguito attraverso il potenziamento e la creazione di strutture e presidi territoriali, il rafforzamento dell'assistenza, lo sviluppo della telemedicina, l'assistenza remota e una più efficace integrazione con tutti i servizi socio-sanitari.

Possiamo ipotizzare quindi che si passerà da una medicina "di attesa", con il medico a disposizione del cittadino, pronto ad affrontare gli eventi al loro verificarsi, a una medicina "di opportunità" e "di iniziativa", più moderna, dinamica e attiva nel campo della gestione delle malattie croniche e della prevenzione, che si propone di prevenire gli eventi e di farsi carico di situazioni sempre più complesse.

A queste misure si affiancheranno progetti per il rinnovamento e l'ammodernamento del parco tecnologico e delle attrezzature per diagnosi e cura e delle infrastrutture ospedaliere, per il completamento e la diffusione del Fascicolo Sanitario Elettronico e per una migliore capacità di erogazione e monitoraggio dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Lo scenario dei prossimi anni sarà quindi caratterizzato da un progressivo spostamento di servizi sanitari verso il territorio, in un'ottica di miglioramento di qualità e tempestività

delle cure, in cui il percorso del farmaco dovrà essere ridisegnato per accompagnare al meglio questa transizione.

La discussione del panel si è concentrata su come ottimizzare la gestione di questo cambiamento, sollevando diversi interrogativi, tra cui il primo è stato la natura integrativa o sostitutiva delle iniziative proposte. Il gruppo non ha trovato un'interpretazione univoca rispetto alle modalità di coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta nelle attività delle case di comunità, in particolare rispetto all'obbligatorietà di modificare gli attuali aspetti logistici e organizzativi. Si è pertanto concentrato su aspetti "comuni" che possano essere declinati localmente.

La territorializzazione del farmaco: alcune riflessioni

Data la regionalizzazione della gestione del farmaco, che ha portato negli anni alla realizzazione e alla stabilizzazione di molteplici soluzioni organizzative locali, è risultato particolarmente difficile ipotizzare la territorializzazione del farmaco attraverso un modello univoco. Ci si è quindi focalizzati sui due snodi ritenuti fondamentali e che comunque possono essere affrontati sin da ora indipendentemente dal contesto.

Analisi dello scenario esistente

Si tratta del fondamentale punto di partenza per valutare la domanda di assistenza sanitaria a livello locale (in termini di strutture, strumenti diagnostici, personale sanitario e di supporto, ecc.) e per poter programmare di conseguenza l'offerta futura, tenendo in considerazione il progressivo invecchiamento della popolazione e le ripercussioni sulle cronicità. Come anticipato sopra, non sarà possibile adottare un approccio unico per tutto il paese, ma sarà necessario predisporre un modello che consenta di partire dall'esistente. Sarà inoltre necessario identificare tempestivamente quali decisioni dovranno essere prese a livello nazionale e quali interventi invece saranno possibili a livello delle singole realtà locali, per rispondere in maniera coerente ai bisogni identificati.

Il processo di transizione

Non essendo ancora possibile conoscere con precisione l'organizzazione che si intende dare all'assetto futuro, attualmente descritto per sommi capi nel PNRR, si potrebbe avviare e governare un processo di transizione dal modello attuale a quello ipotizzato. Visto che si arriverà solo tra qualche anno all'effettiva implementazione dei nuovi modelli di assistenza sanitaria intermedia e territoriale, nel frattempo sarà necessario attivare delle soluzioni "ponte" nel percorso di realizzazione della Missione Salute, che rispondano ai bisogni del cittadino e che siano gestibili per step successivi. Si potrebbe per esempio:

- individuare i criteri per definire le priorità. La prioritizzazione degli interventi dovrebbe essere fatta in funzione dei diversi fattori di complessità legati alla gestione del paziente e ai relativi risvolti organizzativi:
 - o fase diagnostica (p. es., per quali patologie la diagnosi potrebbe essere fatta da un clinico sul territorio?);

- o prescrizione del farmaco, in generale, e con particolare riferimento alle Note AIFA come strumento di diffusione e implementazione sul territorio dell'uso ottimale di classi di farmaci finora riservati alla prescrizione centralizzata/specialistica (p. es., quali farmaci potrebbero essere prescritti dal MMG invece che dallo specialista? Quali modifiche al modello prescrittivo e distributivo sarebbero necessarie? Quale potrebbe essere il contributo di AIFA a tale processo? Quali farmaci potrebbero essere prescritti/erogati/somministrati in un contesto più vicino al paziente, per assicurare appropriatezza d'uso e migliore compliance? Quale il ruolo delle farmacie ospedaliere, dei servizi farmaceutici territoriali, delle farmacie al pubblico? Come collocare il progetto "farmacia dei servizi"?);
- ripensare al ruolo della distribuzione e dell'erogazione dei farmaci del PHT sul territorio. In questi anni il PHT è stato frequentemente utilizzato come strumento di controllo della spesa farmaceutica, in relazione al setting di cura, piuttosto che in un'ottica di risposta ai bisogni dei pazienti e di gestione ottimale;
- definire un nuovo modello distributivo omogeneo sul territorio nazionale per pazienti fragili, in rete con i clinici prescrittori (home delivery/home therapy), mantenendo il controllo specialistico delle terapie ad alto costo e sotto monitoraggio AIFA, anche alla luce dell'esperienza pandemica appena trascorsa. Tale modello sarebbe coerente con gli obiettivi del DM 77, in quanto in grado di intercettare i reali bisogni di salute e la domiciliarizzazione delle terapie come il primo luogo di cura garantendo la continuità assistenziale (H-T) e l'integrazione degli interventi sociosanitari;
- rivedere le modalità di informazione sul farmaco sia da parte della sanità pubblica sia da parte dell'industria, in modo che tale informazione possa accompagnare la formazione legata alla transizione verso i nuovi modelli organizzativi;
- definire indicatori adeguati di processo e di esito per monitorare la realizzazione del progetto anche al fine di evitare la creazione di disuguaglianze territoriali;
- rivedere la lista delle patologie croniche la cui gestione potrebbe essere spostata sul territorio, facendo un'analisi dettagliata dei bisogni (diagnostici, terapeutici, organizzativi ecc.).

Il ruolo della digitalizzazione

Sulla Componente 6.2 della Missione Salute, quella relativa alla digitalizzazione, sono state riposte molte aspettative (Fascicolo Sanitario Elettronico, interoperabilità di diverse fonti di dati), che hanno acceso un intenso dibattito.

La possibilità di disporre di dati affidabili e in tempi brevi per prendere decisioni in ambito sanitario sarà sicuramente un fattore chiave per catalizzare il processo di territorializzazione, anche ipotizzando degli indicatori che possano monitorare l'avanzamento del processo e l'efficacia degli interventi intrapresi. Visto che la misurazione degli esiti di salute in Italia non è ancora una prassi consolidata ovunque, la disponibilità di un'adeguata infrastruttura dati sul territorio nazionale e la "spinta" del PNRR potrebbero permettere per

esempio di valutare i percorsi terapeutici ottimali e di supportare (o meno) diversi modelli di prescrizione e di erogazione.

Tra le priorità individuate dal gruppo sono emerse le seguenti considerazioni:

- stante la grande numerosità di esperienze di gestione da remoto del paziente, elaborate anche in modo "artigianale", è cruciale la ricognizione di quei casi (di specifici contesti aziendali o di singole unità operative) che possono fungere da modello di riferimento da trasferire ad altri contesti e ad altre unità operative, individuando KPI/elementi oggettivi di valutazione per non ricadere nel rischio di soggettività e garantire riproducibilità in altri contesti. Questo allo scopo di valorizzare i processi di apprendimento naturalmente realizzati e di riconoscere specifiche forme di innovazione organizzativa che alcune equipe hanno saputo mettere in campo. Sarà anche importante confrontare le esperienze italiane con quelle sviluppate in altri paesi con organizzazioni sanitarie simili, anche alla luce degli insegnamenti derivati dalla pandemia;
- il PNRR rende tutto il tema del digitale "materia aziendale o regionale". Questo implica che le imprese farmaceutiche che hanno nel tempo proposto strumenti di tipo digitale (dalle app fino a piattaforme di tele visita) debbano confrontarsi con le priorità strategiche delle istituzioni, allo scopo di rendere le soluzioni tecnologiche implementabili e unitarie nella gestione del medesimo paziente che potrebbe essere affetto da più patologie;
- esistono delle profonde sinergie tra i processi di territorializzazione dei servizi specialistici e l'uso delle diverse forme di telemedicina: si pensi alla teleassistenza o alla tele visita associate all'erogazione a domicilio di alcuni farmaci idonei a questo canale. In questo senso, le strutture di offerta sono chiamate a ridisegnare alcuni modelli di cura evolvendo verso forme di multicanalità.

Osservazioni conclusive

Il Gruppo di Lavoro ha ritenuto che il dialogo tra tutti gli attori coinvolti nel sistema salute sia un fattore imprescindibile per la buona riuscita della territorializzazione del farmaco e che questo dialogo debba iniziare già nella fase di transizione del progetto.

La transizione dai modelli organizzativi attuali a quelli previsti dal PNRR nel 2026 sarà quindi uno sforzo multidisciplinare integrato, che dovrà muoversi di pari passo con l'evoluzione (nuovi ruoli e responsabilità) delle figure che sono e saranno maggiormente coinvolte nella gestione del farmaco e dei pazienti sul territorio: specialisti, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e farmacisti.

Altro punto identificato come estremamente importante è l'informazione finalizzata a spiegare cosa ci si propone di fare nelle varie fasi della realizzazione del progetto coinvolgendo anche le Associazioni dei Pazienti e di tutela dei Diritti dei Cittadini.

Acknowledgements

La quarta edizione del Seminario di Mogliano è stata organizzata da Dephaforum e realizzata grazie al contributo di



Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Galápagos Biopharma Italy, Gilead, GSK, Ipsen, Italfarmaco, Menarini, MSD, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Servier, Shionogi, Teva.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no potential conflict of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article. The authors declare the following competing interests:

AMM, FC, GCo, AG, ML, MMed, MMel, SP, MP, FP, MZ declare no conflict of interest.

WM reports holding a fiduciary role in FIMMG, EPCCS and Consulta. **EA** is an employee of Amgen and reports stock ownership in the company.

MB is an employee of Sanofi.

GB is an employee of Dephaforum.

RC reported receiving consulting fees from MSD Italia, Eli Lilly Italy, Menarini Diagnostics, Roche Diabetes Care Italy, honoraria from Novo Nordisk, Sanofi, Abbott, Mundipharma Pharmaceuticals, participation to an advisory boards supported by Boehringer Ingelheim.

GCa reported receiving consulting fees from Novartis, Alexion, AstraZeneca, Abbvie, Astellas, Roche, Takeda, Janssen and Biomar. **ACa** reported receiving consulting fees from MSD Italia, Eli Lilly Italy, Menarini Diagnostics, Roche Diabetes Care Italy, honoraria from Novo Nordisk, Sanofi, Abbott, Mundipharma Pharmaceuticals, participation to advisory boards supported by Boehringer Ingelheim.

ACo reported receiving research grants by AstraZeneca, honoraria from Novo Nordisk, Eli Lilly, Merck Sharp & Dhome, participation on advisory boards supported by Novo Nordisk and Eli Lilly.

GD reports stock ownership in Bristol Meyers Squibb.

MDG is an employee of Sanofi and reports stock ownership in the company.

EP is an employee or Gilead Sciences and reports stock ownership in the company.

DS is an employee of Abbvie.

VT reported receiving consulting fees from Biogen Italia and grants from FEEM Fondazione Eni Enrico Mattei.

EC is an employee of Chiesi Italia.

Financial support: This study received no grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Porter ME, Teisberg EO. Redefining health care: creating value-based competition on results. Harvard Business School Press; 2006. [Online](#) (Accessed September 2022)
2. Porter ME. Value-based health care delivery. *Ann Surg.* 2008; 248(4):503-509. [CrossRef PubMed](#)
3. Corrao G, Alquati G, Apolone G, et al. Real-world data: how they can help to improve quality of care. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2021;8:134-139. [CrossRef](#)



Global & Regional Health Technology Assessment

www.aboutscience.eu

ISSN 2283-5733

ABOUTSCIENCE