

Volume 10 | Number 1 | January-December 2023

GRHTA

Global & Regional
Health
Technology
Assessment



ABOUTSCIENCE

Aims and Scope

Global and Regional Health Technology Assessment (GRHTA) is an international, indexed, peer-reviewed, open access, online only journal, which aims to promote health technology assessment and economic evaluation globally and/or regionally, supporting the decision-making process among alternative therapeutical approaches and technologies with different clinical and economic outcomes.

The journal focuses on the role of scientific and technological advancement in reaching higher healthcare standards and on the intrinsic limitations within each region in allocating resources in healthcare. These topics are of great relevance to the local academic communities and policymakers for their impact on healthcare governance in different countries.

The journal publishes new articles continuously, as soon as they are ready for publication to guarantee rapid and efficient publication times and a content distribution to its indexing databases and then collects them in a yearly issue.

Abstracting and Indexing

CrossRef

DOAJ

Ebsco Discovery Service

Embase

Google Scholar

J-Gate

OCLC WorldCat

Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)

Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)

PubMed Central Researcher

ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources) Scilit

Scimago

Sherpa Romeo

Transpose

Web of Science

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

Pharmalex, HEOR&RWE - Milan, Italy

Editorial Board

Antonio Addis - Rome, Italy

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

Carlotta Galeone - Rome, Italy

Brenda Gannon - St Lucia, Australia

Jordi Gol-Freixa - Madrid, Spain

Sergio Iannazzo - Geneva, Switzerland

Cynthia Iglesias - York, UK

Carlo Lazzaro - Milan, Italy

Aldo Pietro Maggioni - Florence, Italy

Andrea Marcellusi - Rome, Italy

Nello Martini - Rome, Italy

Francesco Saverio Mennini - Rome, Italy

Andrea Messori - Florence, Italy

Oriol Solà-Morale - Barcelona, Spain

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. 10 is published in 2023

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

- 1** Cost-minimization analysis to support the HTA of Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) in the diagnosis of osteoporosis
Ludovica Borsoi, Patrizio Armeni, Maria Luisa Brandi
- 12** The role of patient-reported outcomes in reimbursement decisions and drug innovation in Italy
Francesco Malandrini, Cesare Borroni, Michela Meregaglia, Massimiliano Sarra, Oriana Ciani
- 18** Cost-effectiveness of IMI/CIL/REL for the treatment of carbapenem non-susceptible Gram-negative bacterial infections
Martina Paoletti, Andrea Marcellusi, Joe Yang, Francesco Saverio Mennini
- 29** Budget impact analysis of enzalutamide for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer in Italy
Francesca Fiorentino, Paolo Di Rienzo
- 40** Price and reimbursement of medicines when new indications are approved: the results of a survey on ISPOR Italy Rome Chapter members
Eugenio Di Brino, Claudio Jommi
- 46** COVID-19-impact on the decision process of the Italian Medicine Agency: a quantitative assessment
Beatrice Canali, Laura Candelora, Francesca Fiorentino, Tom Halmos, Paola La Malfa, Francesca Massara, Chiara Vassallo, Duccio Urbinati
- 53** Good practices for the development of budget impact models at regional level
Andrea Marcellusi, Angela Ragonese, Andrea Marinozzi, Alberto Bortolami, Sara Mucherino, Carolina Moreno, Amalia Antenori, Matteo Ferrario, Claudia Simonelli, Matteo Zanuzzi, Marco Cicoira, Ruggero Lasala, Francesco Russoniello, Francesco Attanasio, Caterina Donati, Chiara Roni, Fabrizio Gemmi, Francesco Saverio Mennini, Pierluigi Russo, Giovanna Scroccaro, PierLuigi Canonico
- 62** Cost-effectiveness analysis of abemaciclib with endocrine therapy (ET) versus ET alone for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer in Italy
Alison Davie, Sory Traoré, Massimo Giovannitti, Giuseppe Pompilio, Mark Lambton, Esra Cakar, Anuja Chatterjee
- 70** Unmet need: definitions, literature evidence and implications for HTA
Claudio Jommi, Michela Meregaglia, Carmine Pinto
- 79** Time to market access in Italy: duration of the P&R process for rare disease drugs
Andrea Marcellusi, Paola Raimondo, Carlotta Galeone, Pier Luigi Canonico
- 89** Orphan drugs in Italy: availability and time-to-access at regional level
Maria Lucia Marino, Eva Alessi, Aurora Di Filippo, Barbara Polistena, Francesco Macchia, Federico Spandonaro, Francesco Trotta

Cost-minimization analysis to support the HTA of Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) in the diagnosis of osteoporosis

Ludovica Borsoi¹, Patrizio Armeni¹, Maria Luisa Brandi²

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

²Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso, Florence - Italy

ABSTRACT

Introduction: A timely diagnosis of osteoporosis is key to reducing its growing clinical and economic burden. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS), a new diagnostic technology using an ultrasound approach, has been recognized by scientific associations as a facilitator of patients' care pathway. We aimed at evaluating the costs of REMS vs. the conventional ionizing technology (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) for the diagnosis of osteoporosis from the perspective of the Italian National Health Service (NHS) using a cost-minimization analysis (CMA).

Methods: We carried out structured qualitative interviews and a structured expert elicitation exercise to estimate healthcare resource consumption with a purposeful sample of clinical experts. For the elicitation exercise, an Excel tool was developed and, for each parameter, experts were asked to provide the lowest, highest and most likely value. Estimates provided by experts were averaged with equal weights. Unit costs were retrieved using different public sources.

Results: Considering the base-case scenario (most likely value), the cost of professionals amounts to €31.9 for REMS and €48.8 for DXA, the cost of instrumental examinations and laboratory tests to €45.1 for REMS and €68.2 for DXA. Overall, in terms of current costs, REMS is associated with a mean saving for the NHS of €40.0 (range: €27.6-71.5) for each patient.

Conclusions: REMS is associated with lower direct healthcare costs with respect to DXA. These results may inform policy-makers on the value of the REMS technology in the earlier diagnosis for osteoporosis, and support their decision regarding the reimbursement and diffusion of the technology in the Italian NHS.

Keywords: Cost-minimization analysis, Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA), Economic evaluation, Health Technology Assessment (HTA), Osteoporosis, Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS)

Introduction

Osteoporosis is a systemic disease of the skeletal system, characterized by the deterioration of the density and quality of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and the risk of fracture (1). As people age, bone mass declines and

the risk of fragility fractures increases (2). Prevalence of osteoporosis is increasing steadily (3), with an estimated worldwide prevalence of 18.3% (4). In Italy, it is estimated that approximately 3.2 million women and 0.8 million men suffer from osteoporosis, with a higher prevalence in the over 50 age group (5). Osteoporosis represents a relevant and growing public health problem, being a widespread and costly disease that generates a significant burden in terms of disability and impaired quality of life (6). In Italy, fragility fractures are associated with the loss of more than 500,000 healthy life years, ranking fourth among the most serious diseases (7). In addition, the direct health costs associated with fragility fractures amount to approximately 10 billion euros, with significant productivity losses (94 sick leave days/year for 1,000 individuals) (7). Thanks to significant advances in disease management over the last years, osteoporosis is now eminently treatable and the associated fragility fractures preventable (8,9). However, osteoporosis still remains both an underdiagnosed and undertreated disease (10-12). The International Osteoporosis Foundation revealed that restricted

Received: September 15, 2022

Accepted: January 15, 2023

Published online: February 6, 2023

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



access to diagnosis before the first fracture is one of the main causes of osteoporosis underdiagnosis and undertreatment (13). Therefore, identifying patients at risk and making a timely diagnosis are key factors to help reduce the risk of fragility fractures and therefore the burden of the disease (14).

The diagnosis of osteoporosis is based on the assessment of bone mineral density or the anamnesis of femoral or vertebral fractures in adulthood in the absence of major trauma (15). To date, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at the level of the lumbar spine and proximal femur represents the conventional technology for the diagnosis of osteoporosis (16). Despite the high accuracy of DXA, there are some factors that hinder its adequacy for mass screening, including the cost of the technology, the use of radiations and, in some cases, its limited accessibility (due to a limited number of densitometers, lack of qualified healthcare personnel to correctly perform the exam and/or absence of reimbursement in some countries) (17-19). Overall, this may limit the ability of the health system of timely diagnosing osteoporosis, with a negative impact on fracture prevention. Recently, a new technology that performs the analysis of bone quantity and quality through an ultrasound, non-ionizing approach, called Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS), has been developed for the diagnosis of osteoporosis (20,21). The use of REMS technology for the diagnosis of osteoporosis has been clinically validated by several single-center and multicenter studies, which have shown that REMS has a precision and diagnostic accuracy at least comparable to that of DXA (18,20-23) in several patient populations, including postmenopausal women (18) and female patients aged between 30 and 90 years (22,23). Moreover, an Italian multicenter prospective observational study found that, for the vertebral site, REMS has a greater ability than DXA to identify true positives (i.e., osteoporotic patients who suffered an incident fragility fracture during follow-up) and a similar ability to identify true negatives (i.e., healthy patients who did not have fractures during follow-up), while for the femoral site the predictive ability is similar between REMS and DXA (22). Through its consensus paper published in 2019, the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases has established that REMS represents a valid approach for mass population screening, early diagnosis and therapeutic monitoring (19). In fact, the REMS approach presents some advantages including the absence of radiation, the easy portability of the device and its lower cost (17). In 2021, the Italian Inter-Society Health Ministry Guidelines developed by the Italian National Institute of Health – *Istituto Superiore di Sanità (ISS)* – for the “Diagnosis, risk stratification and continuity of care for Fragility Fractures” recognized the REMS ultrasound examination as a diagnostic technology that can facilitate the patients’ care pathway (24).

To complement the current evidence on the clinical value of REMS, the objective of this study was to evaluate the costs associated with the use of the REMS approach for the diagnosis of osteoporosis compared to DXA from the perspective of the Italian National Health Service (NHS) using a cost-minimization analysis (CMA), based on the assumption that the two approaches have comparable diagnostic precision and accuracy and therefore guarantee equivalent health outcomes.

Methods

We performed structured, individual qualitative interviews with a selected sample of clinicians ($n = 6$) who are recognized experts in the diagnosis and management of patients with osteoporosis and in the use of the REMS technology (e.g., authors of peer-reviewed publications on REMS). The interview guide is reported as Supplementary file 1. Clinicians were selected through a purposive sampling to reflect current practice across different specialties (namely radiology, gynecology, internal medicine, orthopedics and traumatology, endocrinology and rheumatology) and Italian regions (Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Puglia). The interviews had the objective of: (i) understanding the current and future use of REMS (being a technology recently introduced in the Italian NHS); (ii) gathering qualitative information on the diagnostic pathway and follow-up of osteoporotic patients; (iii) identifying the target population of REMS and DXA; (iv) identifying the types of healthcare resources consumed (e.g., outpatient visits, laboratory tests, healthcare personnel involved) for the diagnosis of osteoporosis. Information collected through qualitative interviews, especially regarding points (iii) and (iv), was used to develop the CMA model.

An initial review of the literature revealed that resource consumption data for both DXA and REMS in Italy are scant. Therefore, we performed a structured expert elicitation exercise in order to collect quantitative estimates of healthcare resource consumption. Structured expert elicitation is the process by which the beliefs of experts about unknown quantities or parameters can be formally collected in a quantitative manner (25,26). Expert elicitation is a useful approach when evidence is missing, is not well developed or limited (27). Expert elicitation is increasingly recognized as a valuable method for informing healthcare decision-making as it allows to quantify parameter uncertainty and take it into account within an economic evaluation model (28). Clinical experts involved in the qualitative interviews and other clinicians purposefully identified, who are current users of and knowledgeable about the REMS approach (e.g., authors of peer-reviewed publications on REMS) and are experts in the diagnosis and management of patients with osteoporosis, were invited to participate in the elicitation exercise. A purposive sampling was deemed appropriate in order to identify information-rich cases, that is, individuals who are especially knowledgeable about or experienced with the phenomenon of interest (29). We developed an ad hoc tool on Microsoft Excel. For each parameter of interest, we asked experts to provide three point estimates, that is, the lowest (L), highest (H) and most likely value (M). As the target population for REMS and DXA can be quite heterogeneous (as confirmed by the clinicians interviewed), for the purposes of the CMA we considered women aged between 30 and 90 years as the target population, as it was the most cited by the clinicians interviewed and the one considered in several studies on REMS (22,23). In the Excel tool, clinicians were explicitly invited to give their estimates considering this target population.

The tool was developed for self-administration, and was sent by email with instructions for autonomous completion. Although face-to-face elicitation is recommended for some

consensus methods and can be beneficial in terms of experts' performance and engagement, it is not deemed necessary when the purpose of the study is to aggregate judgments mathematically (28). The tool consisted of an initial introductory section, with summary information on the study objectives and methods, and a questionnaire section, where experts were invited to provide their resource consumption estimates separately for REMS and DXA. In this section, clinicians were asked to indicate either the quantity of resources consumed (e.g., the time in minutes dedicated by different healthcare professionals in carrying out the diagnostic examination) or the percentage of patients consuming a certain resource (e.g., percentage of patients undergoing a certain laboratory test). The main cost items for which we gathered experts' estimates were: (i) healthcare professionals' time; (ii) administrative professionals' time; (iii) additional instrumental examinations; (iv) laboratory tests; (v) consumables. The tool automatically verified the completeness and consistency of the estimates provided (e.g., that the M estimate was lower than the H and higher than the L) through a series of macros. In case data were not complete or consistent, an error message appeared, inviting responders to provide or correct their estimates in order to proceed with completion. Clinical experts filled in the tool between November 2021 and January 2022, and analyses were carried out in February 2022. Collected data were analyzed by averaging the estimates provided by experts. All experts were given equal weight.

Unit costs were retrieved using different sources in order to evaluate the consumption in monetary terms and perform the CMA. The unit costs of laboratory tests and instrumental examinations were sourced from "Nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale", an official document providing Italian national tariffs for outpatient services (30). Gross wage of personnel working in the healthcare sector was retrieved from "Conto annuale", a census survey on Italian public administrations that provides data on the annual wages of Italian public employees for the latest year available (2019) (31). As regards residents, their gross wage, which is established by law, was retrieved from the official Decree of the Italian Ministry of Health (32). All wages were adjusted for inflation to 2021 (adjustment coefficient: 1.030) (33). In order to derive the wage per minute, we calculated the average number of working days and minutes based on the information provided in the most recent National Collective Work Contract, which regulates the working conditions for the professionals employed in the NHS (34). The cost of the devices (REMS and DXA) was collected from the accounting departments of the hospitals in which clinicians involved in the expert elicitation exercise operate (clinicians were asked on a voluntary basis to provide these data in a section of the tool).

We provided three different scenarios: (i) the base-case scenario (only M values considered); (ii) the most conservative scenario (only L values considered); (iii) the least conservative scenario (only H values considered). We calculated the difference in resource consumption and costs for REMS and DXA. The equality of estimates' mean was assessed through a Student's t-test (the p-value was reported). We provided separate estimates for current costs (e.g., time dedicated by

personnel for diagnosis, laboratory test, etc.) and one-off costs (e.g., training and cost of the device).

A one-way deterministic sensitivity analysis was performed in order to assess how parameters' uncertainty affected the results for current costs. Elicited parameters were varied according to their minimum (L) and maximum (H) estimate using the base-case scenario as reference. Unit costs and tariffs were varied according to $\pm 20\%$. Results were graphically represented through tornado diagrams; only the parameters with the highest impact on costs were shown.

Results

Fifteen clinicians were invited to participate in the expert elicitation exercise. Thirteen of them agreed to participate and filled in the Excel tool (response rate = 85%; completion rate = 100%). The experts involved in this phase operate in seven Italian regions (i.e., Emilia-Romagna, Lazio, Liguria, Lombardia, Piemonte, Puglia, Toscana), in both private and public facilities, are representative of different medical specialties, and have an average experience of 24.5 years in the management of patients with osteoporosis (Supplementary table 1).

The clinicians provided all data compulsorily requested (i.e., there were not missing data as regards REMS and DXA resource consumption). Three clinicians completed only the section relative to REMS as they declared to have no experience of use of DXA.

Current costs

Supplementary table 2 shows the number of professionals involved, and the time (in minutes) dedicated by each professional to the different activities for the diagnosis of osteoporosis, for REMS and DXA approach respectively.

The total time dedicated to diagnosis by the different professionals was computed by multiplying the number of professionals involved in the diagnosis by the time dedicated to the different activities, separately for each responder. Then, the different estimates obtained for all responders were averaged. Table 1 reports the estimates relative to the total time dedicated to diagnosis (in minutes) by each professional figure for the three scenarios.

Table 1 also shows resource consumption estimates related to additional instrumental exams and laboratory tests for the diagnosis of osteoporosis. The high proportion of patients undergoing a DXA exam after REMS is due to the fact that, at the time of this study, DXA was the only diagnostic exam recognized by the Italian Medicines Agency (*Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA*) for the prescription and reimbursement of some high-cost drugs (35,36). For this reason, in cost calculation we did not consider this item. In order to counterbalance this omission and be conservative in our estimates, we did not consider the REMS exam performed after DXA. However, unlike the former case, the execution of REMS after DXA is not driven by drug prescription and reimbursement needs. Therefore, we may infer that clinicians voluntarily decide to perform REMS after DXA to improve the diagnosis of osteoporosis, for example, in those cases where DXA results can be biased by the presence of some artifacts

TABLE 1 - Resource consumption estimates

	REMS				DXA				REMS - DXA			
	Mean (SD)				Mean (SD)				Mean (p-value)			
	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)
<i>Time dedicated to diagnosis (in minutes)</i>												
Clinician	15.8 (10.7)	29.0 (12.6)	55.0 (30.9)	16.5 (13.6)	26.6 (18.3)	46 (27.8)	-0.7 (n.s.)	2.4 (n.s.)	9.0 (n.s.)			
Nurse	3.5 (7.7)	3.8 (8.9)	6.2 (12.9)	6.2 (9.2)	7.6 (10)	11 (12.9)	-2.7 (n.s.)	-3.8 (n.s.)	-4.8 (n.s.)			
Radiology technician	2.3 (4.8)	4.8 (9.2)	6.9 (13.3)	22.6 (11.7)	32.3 (15.6)	48.8 (17.1)	-20.3 (<0.001)	-27.5 (<0.001)	-41.9 (<0.001)			
Resident	2.7 (7.3)	6.6 (11.7)	13.1 (26.7)	7 (13.4)	12.6 (19.2)	19.5 (27.2)	-4.3 (n.s.)	-6.0 (n.s.)	-6.4 (n.s.)			
Other healthcare personnel	0.0 (0.0)	0.4 (1.4)	0.8 (2.8)	1.5 (3.4)	3.1 (7.9)	10 (28.2)	-1.5 (n.s.)	-2.7 (n.s.)	-9.2 (n.s.)			
Administrative staff	2.8 (3.8)	4.4 (6.3)	7.9 (8.6)	7.7 (8.4)	21.7 (23.4)	57.2 (89.6)	-4.9 (n.s.)	-17.3 (0.018)	-49.3 (0.050)			
All professionals	27.1 (21.5)	49.1 (22.6)	89.9 (48.8)	61.5 (43.0)	103.9 (44.7)	192.5 (110.5)	-34.4 (0.020)	-54.8 (<0.001)	-102.6 (0.007)			
<i>Instrumental exams (% of patients)</i>												
CT scan	1.5 (5.5)	2.8 (6.0)	11.0 (27.7)	6.6 (12.4)	11.3 (21.0)	24.4 (38.0)	-5.1 (n.s.)	-8.5 (n.s.)	-13.4 (n.s.)			
Magnetic resonance	2.5 (4.3)	4.3 (6.6)	13.2 (27.7)	7.0 (11.1)	11.5 (16.2)	24.0 (32.5)	-4.5 (n.s.)	-7.2 (n.s.)	-10.8 (n.s.)			
X-ray of the dorsal-lumbar spine	15.9 (24.8)	21.5 (24.7)	33.5 (38.0)	22.5 (24.2)	33.5 (24.8)	51.0 (36.3)	-6.6 (n.s.)	-12.0 (n.s.)	-17.5 (n.s.)			
DXA (for REMS patients)/REMS (for DXA patients)	33.5 (38.7)	39.2 (40.7)	44.6 (43.9)	19 (20.8)	25.5 (25.4)	48.5 (32.7)	-	-	-			
<i>Laboratory tests - I level (% of patients)</i>												
24-hour urinary calcium	28.1 (30.2)	35.8 (32.1)	48.8 (38.3)	31.5 (33.0)	39.0 (34.8)	62.5 (36.6)	-3.4 (n.s.)	-3.2 (n.s.)	-13.7 (n.s.)			
Alkaline phosphatase (ALP)	34.5 (39.3)	41.2 (40.7)	56.0 (43.7)	45.5 (44.7)	52.0 (44.9)	74.0 (40.0)	-11.0 (n.s.)	-10.8 (n.s.)	-18.0 (n.s.)			
Calcemia	40.9 (43.7)	48.8 (43.0)	61.6 (43.3)	57.0 (49.5)	59.0 (48.9)	77.5 (41.3)	-16.1 (n.s.)	-10.2 (n.s.)	-15.9 (n.s.)			
Complete blood count	31.2 (46.2)	35.0 (45.9)	44.6 (47.5)	36.0 (43.3)	41.0 (44.6)	61.5 (43.8)	-4.8 (n.s.)	-6.0 (n.s.)	-16.9 (n.s.)			
Creatininemia	37.8 (45.4)	43.2 (45.2)	54.1 (46.4)	49.5 (47.9)	54.0 (46.7)	75.0 (40.6)	-11.7 (n.s.)	-10.8 (n.s.)	-20.9 (n.s.)			
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	27.0 (41.3)	32.7 (41.7)	46.9 (46.4)	31.0 (42.3)	36.5 (42.6)	58.5 (44.2)	-4.0 (n.s.)	-3.8 (n.s.)	-11.6 (n.s.)			
Phosphorus	40.9 (43.7)	45.3 (44.1)	58.2 (43.6)	47.0 (49.9)	51.5 (47.6)	72.5 (41.3)	-6.1 (n.s.)	-6.2 (n.s.)	-14.3 (n.s.)			
Prothidemia (fraction)	30.9 (46.3)	34.4 (46.0)	46.4 (46.0)	37.0 (44.0)	42.0 (43.1)	65.0 (41.7)	-6.1 (n.s.)	-7.6 (n.s.)	-18.6 (n.s.)			
<i>Laboratory tests - II level (% of patients)</i>												
Ionized calcium	16.3 (30.1)	22.7 (36.4)	34.5 (45.8)	19.2 (32.3)	26.0 (38.7)	48.3 (48.6)	-2.9 (n.s.)	-3.3 (n.s.)	-13.8 (n.s.)			
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	17.9 (33.0)	22.5 (33.4)	33.7 (40.4)	22.4 (39.1)	25.1 (37.7)	44.5 (42.5)	-4.5 (n.s.)	-2.6 (n.s.)	-10.8 (n.s.)			
Parathyroid hormone (PTH)	30.5 (40.2)	39.4 (40.6)	54.5 (42.2)	37.5 (43.8)	45.0 (45.0)	67.5 (43.3)	-7.0 (n.s.)	-5.6 (n.s.)	-13.0 (n.s.)			
25-Hydroxy vitamin D	44.6 (42.0)	52.7 (40.7)	73.8 (36.2)	48.0 (47.6)	53.5 (46.7)	75.5 (40.9)	-3.4 (n.s.)	-0.8 (n.s.)	-1.7 (n.s.)			
Overnight dexamethasone suppression test	8.2 (19.5)	11.5 (22.4)	22.0 (34.4)	8.7 (21.8)	14.8 (25.9)	35.9 (41.6)	-0.5 (n.s.)	-3.3 (n.s.)	-13.9 (n.s.)			
Serum immunofixation	9.0 (20.0)	13.1 (24.2)	22.5 (36.0)	12.2 (27.8)	16.9 (28.6)	37.0 (41.0)	-3.2 (n.s.)	-3.8 (n.s.)	-14.5 (n.s.)			
Urine immunofixation	6.6 (16.3)	9.8 (19.1)	19.2 (32.8)	7.2 (15.4)	11.9 (18.0)	33.0 (38.0)	-0.6 (n.s.)	-2.1 (n.s.)	-13.8 (n.s.)			
Anti-transglutaminase antibodies (ATA)	14.4 (30.4)	18.5 (31.2)	29.1 (38.4)	16.7 (33.1)	19.4 (32.0)	39.5 (41.5)	-2.3 (n.s.)	-0.9 (n.s.)	-10.4 (n.s.)			

Since the p-value is also affected by the smaller the sample size (the higher the p-value), we should be careful in interpreting the lack of statistical significance of the difference in estimates (as it may be partly driven by the low number of observations).

CT = computed tomography; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; n.s. = not significant; REMS = Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry; SD = standard deviation.

(e.g., osteoarthritis, previous vertebral fracture), as underlined by the interviewees.

The cost of consumables (i.e., gloves, medical bed sheet, disinfectant, gel) was not considered in the present analysis due to the very limited quantity used for both exams and their contained unit cost.

Supplementary table 3 reports the gross wages of professionals (31,32), and Supplementary table 4 shows the unit cost of instrumental exams and laboratory tests (30).

Table II shows the average cost of personnel (healthcare professionals and administrative staff), instrumental examinations and laboratory tests for the diagnosis of osteoporosis. Considering the base-case scenario, the cost of all professionals for the diagnosis of osteoporosis amounts to €31.9 for REMS and €48.8 for DXA, entailing a saving of €16.9 for REMS. It is interesting to note that, for REMS, the cost

of clinicians represents the major driver of personnel cost (approximately 80% of the total personnel cost). For DXA, the personnel cost is more distributed across different professional figures, namely clinicians (48%), radiology technicians (24%) and administrative staff (14%). These findings suggest that the use of DXA usually entails the involvement of more professional figures than REMS, with potential consequences in terms of increasing need of coordination and thus organizational costs. The cost of instrumental examinations and laboratory tests amounts to approximately €45.1 for REMS and €68.2 for DXA, with a saving of €23.1 for REMS.

Overall, the use of REMS approach for the diagnosis of osteoporosis is associated with a mean saving for the NHS of €40.0 (range: €27.6-€71.5) for each patient (Fig. 1). By increasing the number of patients diagnosed through the REMS approach (see Fig. 2 for the base-case scenario), the

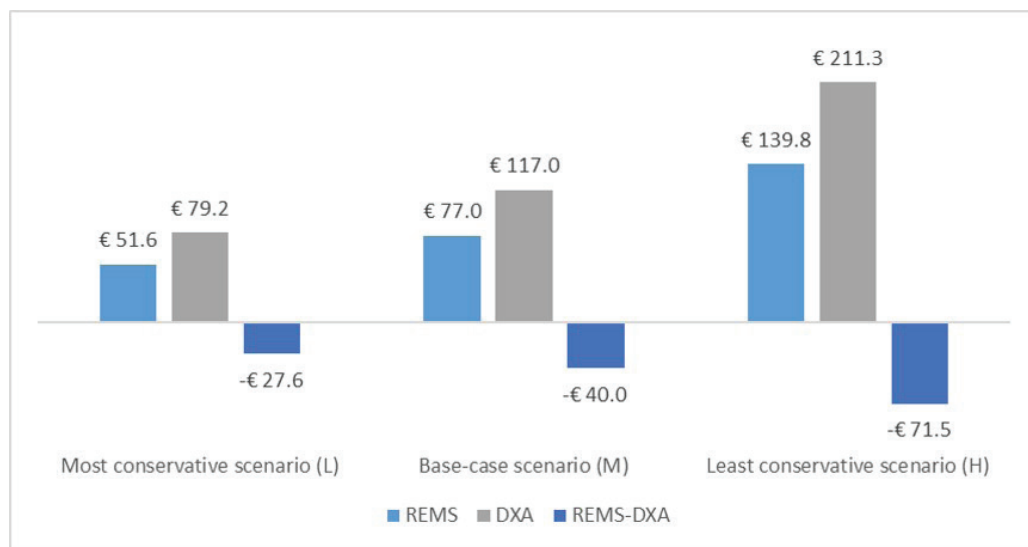


Fig. 1 - Total costs and difference in costs for Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry and dual-energy X-ray absorptiometry.

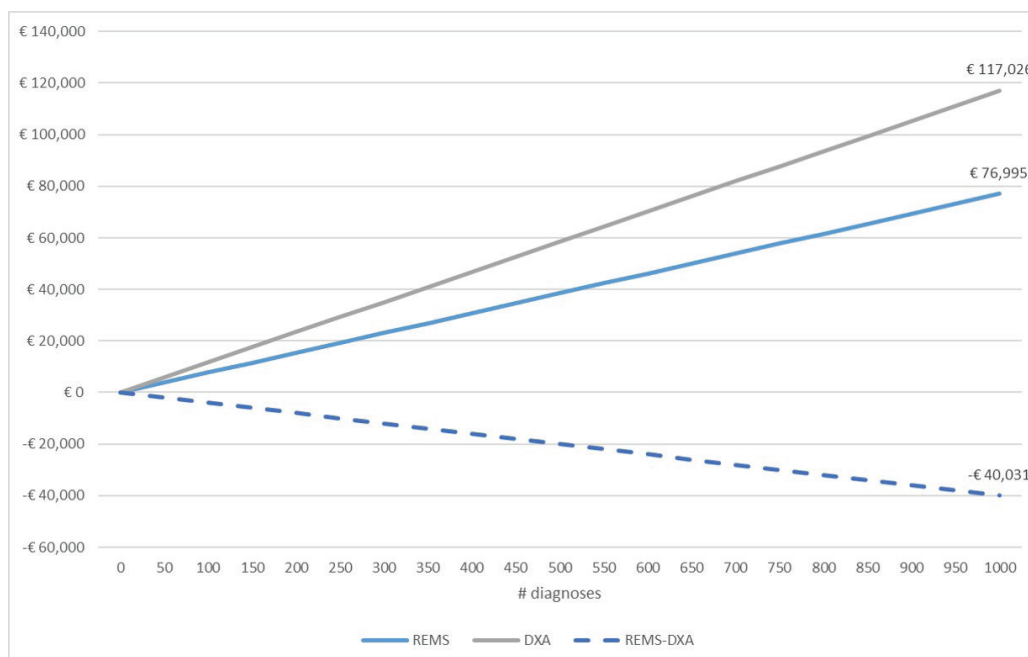


Fig. 2 - Cumulative costs and savings (base-case scenario).



TABLE II - Current costs for the diagnosis of osteoporosis

	REMS				DXA				REMS - DXA			
	Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (p-value)		Mean (p-value)	
	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)
Personnel												
Clinician	€13.9 (9.4)	€25.5 (11.1)	€48.3 (27.1)	€14.5 (12)	€23.4 (16.1)	€40.4 (24.4)	-€0.6 (n.s.)	€0.6 (n.s.)	€7.9 (n.s.)			
Nurse	€1.3 (2.8)	€1.4 (3.3)	€2.2 (4.7)	€2.3 (3.4)	€2.8 (3.7)	€4.0 (4.7)	-€1.0 (n.s.)	-€1.4 (n.s.)	-€1.8 (n.s.)			
Radiology technician	€0.8 (1.7)	€1.7 (3.3)	€2.5 (4.8)	€8.2 (4.2)	€11.7 (5.6)	€17.6 (6.2)	-€7.3 (<0.001)	-€9.9 (<0.001)	-€15.1 (<0.001)			
Resident	€0.7 (2.0)	€1.8 (3.2)	€3.6 (7.3)	€1.9 (3.7)	€3.5 (5.3)	€5.3 (7.5)	-€1.2 (n.s.)	-€1.6 (n.s.)	-€1.8 (n.s.)			
Other healthcare personnel	€0.0 (0.0)	€0.1 (0.4)	€0.2 (0.8)	€0.4 (1.0)	€0.9 (2.3)	€2.9 (8.3)	-€0.4 (n.s.)	-€0.8 (n.s.)	-€2.7 (n.s.)			
Administrative staff	€0.8 (1.2)	€1.3 (1.9)	€2.4 (2.6)	€2.4 (2.6)	€6.6 (7.1)	€17.5 (27.4)	-€1.5 (n.s.)	-€5.3 (0.018)	-€15.1 (n.s.)			
Total personnel	€17.6 (12.1)	€31.9 (12.3)	€59.3 (30.1)	€29.6 (21)	€48.8 (23.1)	€87.8 (43)	-€12.0 (n.s.)	-€16.9 (0.034)	-€28.5 (n.s.)			
Instrumental exams												
CT scan	€1.2 (4.3)	€2.2 (4.6)	€8.5 (21.5)	€5.1 (9.7)	€8.8 (16.3)	€19 (29.5)	-€3.9 (n.s.)	-€6.6 (n.s.)	-€10.4 (n.s.)			
Magnetic resonance	€2.9 (5.0)	€5.0 (7.7)	€15.2 (32.1)	€8.1 (12.9)	€13.3 (18.7)	€27.8 (37.6)	-€5.2 (n.s.)	-€8.3 (n.s.)	-€12.6 (n.s.)			
X-ray of the dorsal-lumbar spine	€5.5 (8.6)	€7.4 (8.5)	€11.6 (13.1)	€7.8 (8.4)	€11.6 (8.6)	€17.6 (12.6)	-€2.3 (n.s.)	-€4.2 (n.s.)	-€6 (n.s.)			
Laboratory tests - I level												
24-hour urinary calcium	€0.3 (0.3)	€0.4 (0.4)	€0.6 (0.4)	€0.4 (0.4)	€0.4 (0.4)	€0.7 (0.4)	€0.0 (n.s.)	€0.0 (n.s.)	-€0.2 (n.s.)			
Alkaline phosphatase (ALP)	€0.4 (0.4)	€0.4 (0.4)	€0.6 (0.5)	€0.5 (0.5)	€0.5 (0.5)	€0.8 (0.4)	-€0.1 (n.s.)	-€0.1 (n.s.)	-€0.2 (n.s.)			
Calcemia	€0.5 (0.5)	€0.6 (0.5)	€0.7 (0.5)	€0.6 (0.6)	€0.7 (0.6)	€0.9 (0.5)	-€0.2 (n.s.)	-€0.1 (n.s.)	-€0.2 (n.s.)			
Complete blood count	€1.0 (1.5)	€1.1 (1.5)	€1.4 (1.5)	€1.1 (1.4)	€1.3 (1.4)	€1.9 (1.4)	-€0.2 (n.s.)	-€0.2 (n.s.)	-€0.5 (n.s.)			
Creatininemia	€0.4 (0.5)	€0.5 (0.5)	€0.6 (0.5)	€0.6 (0.5)	€0.6 (0.5)	€0.8 (0.5)	-€0.1 (n.s.)	-€0.1 (n.s.)	-€0.2 (n.s.)			
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	€0.5 (0.8)	€0.6 (0.8)	€0.9 (0.9)	€0.6 (0.8)	€0.7 (0.8)	€1.1 (0.9)	-€0.1 (n.s.)	-€0.1 (n.s.)	-€0.2 (n.s.)			
Phosphorus	€0.6 (0.6)	€0.7 (0.6)	€0.8 (0.6)	€0.7 (0.7)	€0.8 (0.7)	€1.1 (0.6)	-€0.1 (n.s.)	-€0.1 (n.s.)	-€0.2 (n.s.)			
Prothemia (fraction)	€1.3 (2.0)	€1.5 (1.9)	€2 (1.9)	€1.6 (1.9)	€1.8 (1.8)	€2.7 (1.8)	-€0.3 (n.s.)	-€0.3 (n.s.)	-€0.8 (n.s.)			
Laboratory tests - II level												
Ionized calcium	€0.2 (0.3)	€0.3 (0.4)	€0.4 (0.5)	€0.2 (0.4)	€0.3 (0.4)	€0.5 (0.5)	€0.0 (n.s.)	€0.0 (n.s.)	-€0.2 (n.s.)			
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	€1.0 (1.8)	€1.2 (1.8)	€1.8 (2.2)	€1.2 (2.1)	€1.4 (2.1)	€2.4 (2.3)	-€0.2 (n.s.)	-€0.1 (n.s.)	-€0.6 (n.s.)			
Parathyroid hormone (PTH)	€5.8 (7.6)	€7.5 (7.7)	€10.3 (8)	€7.1 (8.3)	€8.5 (8.5)	€12.8 (8.2)	-€1.3 (n.s.)	-€1.1 (n.s.)	-€2.5 (n.s.)			
25-Hydroxy vitamin D	€7.1 (6.7)	€8.4 (6.4)	€11.7 (5.7)	€7.6 (7.5)	€8.5 (7.4)	€12 (6.5)	-€0.5 (n.s.)	-€0.1 (n.s.)	-€0.3 (n.s.)			
Overnight dexamethasone suppression test	€0.6 (1.5)	€0.9 (1.7)	€1.7 (2.7)	€0.7 (1.7)	€1.2 (2.0)	€2.8 (3.2)	€0.0 (n.s.)	-€0.3 (n.s.)	-€1.1 (n.s.)			
Serum immunofixation	€1.9 (4.2)	€2.7 (5)	€4.7 (7.5)	€2.5 (5.8)	€3.5 (6)	€7.7 (8.6)	-€0.7 (n.s.)	-€0.8 (n.s.)	-€3.0 (n.s.)			
Urine immunofixation	€1.4 (3.4)	€2.1 (4.0)	€4.0 (6.9)	€1.5 (3.2)	€2.5 (3.8)	€6.9 (7.9)	-€0.1 (n.s.)	-€0.4 (n.s.)	-€2.9 (n.s.)			
Anti-transglutaminase antibodies (ATA)	€1.4 (3.0)	€1.8 (3.1)	€2.9 (3.8)	€1.7 (3.3)	€1.9 (3.2)	€3.9 (4.1)	-€0.2 (n.s.)	-€0.1 (n.s.)	-€1.0 (n.s.)			
Total exams	€34 (41.3)	€45.1 (45.2)	€80.5 (93.6)	€49.6 (58.1)	€68.2 (72.1)	€123.6 (108.3)	-€15.6 (n.s.)	-€23.1 (n.s.)	-€43.0 (n.s.)			

CT = computed tomography; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; n.s. = not significant; REMS = Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry; SD = standard deviation.

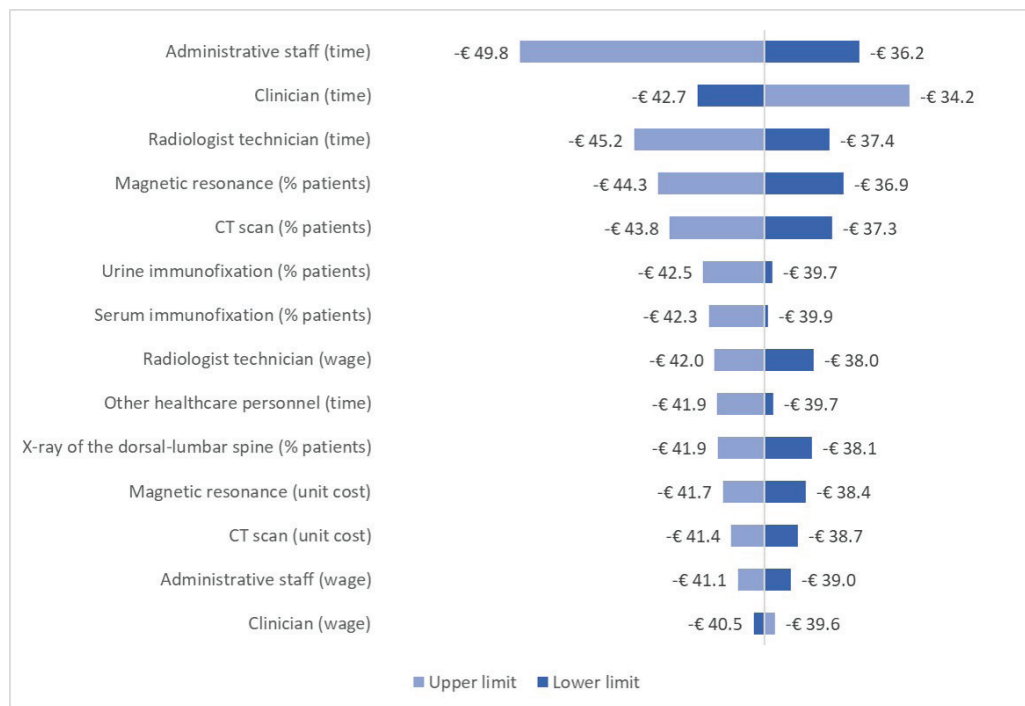


Fig. 3 - Sensitivity analysis – Difference in costs between Radio-frequency Echographic Multi Spectrometry and dual-energy X-ray absorptiometry.

NHS would be able to save a significant amount of healthcare resources to diagnose osteoporosis (approximately €40,000 saved every 1,000 diagnosed patients).

According to the sensitivity analysis, the two parameters whose variation has the largest impact both on REMS and DXA costs are the time dedicated by clinicians to diagnosis and the percentage of patients undergoing magnetic resonance as additional instrumental exam (Supplementary figure 1, Supplementary figure 2). In particular, when the time dedicated by clinicians is varied according to its lower (L estimate) and upper (H estimate) limit, the cost of REMS ranges from €65.4 to €99.8, while the cost of DXA was from €108.2 to €134.1. The three parameters whose variation has the largest impact on the difference in costs between REMS and DXA are the time dedicated by administrative staff, clinicians and radiology technicians (Fig. 3).

One-off costs

In the tool, clinicians were asked to provide an estimate of the training time dedicated by the healthcare professionals to learn how to use the technology in clinical practice, both for REMS and DXA (Supplementary table 5). Considering the base-case scenario, the training for REMS entails a lower amount of time dedicated by healthcare professionals, resulting in a one-off cost of €357.4 compared to €1,169.0 for DXA (Tab. III). A lower training time is likely to be beneficial not only in terms of technology-related costs but also in terms of organizational impact, and could be used to leverage the introduction and uptake of REMS in clinical practice.

Six clinicians provided us with the data regarding the cost of REMS device, and three with the cost of DXA technology (for different models, namely Hologic Horizon, Hologic Lunar

and Hologic Discovery). By averaging the values provided, which were quite heterogeneous, the unit cost of acquisition (with VAT) for REMS equals €32,833 (with no maintenance costs), while for DXA it was €45,000 (including €5,000 for maintenance costs). Moreover, although not considered in the present analysis, the use of DXA requires a dedicated radiology room, with a relevant investment for its set-up (e.g., to shield medical personnel from harmful secondary radiation), while REMS can be used in the ambulatory or at the bed of the hospitalized patient or at the patient's home.

Discussion

REMS has been recognized by international and national scientific associations as a promising approach for the diagnosis of osteoporosis (19,24). In 2021, the Italian Inter-Society Health Ministry Guidelines developed by the Italian National Institute of Health – *Istituto Superiore di Sanità (ISS)* on Fragility Fractures have stated that, on the basis of published scientific evidence, “REMS reaches a good level of accuracy and precision, is a good predictor of fragility fracture risk and may improve the diagnosis of osteoporosis in the routine care” (page 1173) (24). Moreover, the guidelines envisage a substantial range of applications for REMS, wider than for DXA, including: (i) fracture risk assessment in pediatric patients, pregnant women and patients at risk of secondary osteoporosis (e.g., diabetic or oncological patients); (ii) use in primary care (in some countries, the need for radiological protection with DXA could represent a problem), (iii) use in fractured and non-transferable hospitalized patients (thanks to REMS ease of transportation). Overall, the guidelines recognize that REMS can improve the “continuity of care at the patients' home” (page 1172) (24). The clinicians

TABLE III - Cost of personnel for training

Professional figure	REMS				DXA				REMS – DXA				
	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Most conservative scenario (L)	Base-case scenario (M)	Least conservative scenario (H)	Mean (p-value)
Clinician	€138.8 (355.7)	€269.8 (712.8)	€970.5 (2,881.7)	€519.7 (1,161.6)	€744.5 (1,546.0)	€949 (1,913.8)	–€381 (n.s.)	–€474.7 (n.s.)	–€381 (n.s.)	–€474.7 (n.s.)	–€474.7 (n.s.)	€21.4 (n.s.)	
Nurse	€1.3 (3.3)	€1.8 (4.8)	€19.4 (48.6)	€5.8 (9.6)	€8.8 (15.3)	€11.3 (21.5)	–€4.6 (n.s.)	–€6.9 (n.s.)	–€4.6 (n.s.)	–€6.9 (n.s.)	–€6.9 (n.s.)	€8.1 (n.s.)	
Radiology technician	€3.3 (8.1)	€11.4 (23.2)	€16.7 (34.4)	€269.7 (491.6)	€389.3 (673.9)	€703.8 (954.1)	–€266.4 (n.s.)	–€377.9 (n.s.)	–€266.4 (n.s.)	–€377.9 (n.s.)	–€377.9 (n.s.)	–€687.1 (0.016)	
Resident	€32.9 (113.6)	€74.4 (225.7)	€156.7 (452.6)	€4.4 (10.6)	€23 (41.9)	€36.4 (64.2)	€28.5 (n.s.)	€51.4 (n.s.)	€28.5 (n.s.)	€51.4 (n.s.)	€51.4 (n.s.)	€120.3 (n.s.)	
Other healthcare personnel	€0.0 (0.0)	€0.0 (0.0)	€21.6 (77.9)	€1.8 (5.6)	€3.5 (11.1)	€10.5 (33.3)	–€1.8 (n.s.)	–€3.5 (n.s.)	–€1.8 (n.s.)	–€3.5 (n.s.)	–€3.5 (n.s.)	€11.1 (n.s.)	
Total professionals	€176.2 (467.7)	€357.4 (933.6)	€1,184.8 (3,318.9)	€801.4 (1,635.5)	€1,169.0 (2,186.5)	€1,711.1 (2,688.6)	–€625.2 (n.s.)	–€811.6 (n.s.)	–€625.2 (n.s.)	–€811.6 (n.s.)	–€811.6 (n.s.)	–€526.2 (n.s.)	

Since the p-value is also affected by the sample size (the smaller the sample size, the higher the p-value), we should be careful in interpreting the lack of statistical significance of the difference in estimates (as it may be driven by the low number of observations).

DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; n.s. = not significant; REMS = Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry; SD = standard deviation.

interviewed in the present study cited several characteristics of REMS that could favor its diffusion in the coming years, also as a screening method: (i) simplicity of the method; (ii) practicality and portability of the device (e.g., use on bedridden patients); (iii) possibility of following the patient on the territory rather than in the hospital, in line with the recent indications of the Italian *Piano Nazionale Resistenza e Resilienza* (PNRR); (iv) possibility for the clinician to manage the diagnosis independently, without having to rely on the radiology technician and radiologist for the execution and reporting of the examination respectively; (v) greater reliability in case of artifacts (e.g., osteoarthritis, previous vertebral fracture, calcifications, osteophytes, etc.); (vi) absence of ionizing radiation (use in women of childbearing age, pregnant women and children); (vii) possibility for the patient to be diagnosed timely, avoiding the long waiting lists for DXA in some local or regional contexts in Italy.

To the best of our knowledge, this is the first study investigating the direct healthcare costs associated with the use of the REMS approach vs. DXA for the diagnosis of osteoporosis. The results of our CMA, conducted from the perspective of the Italian NHS, suggest that the REMS approach is associated with lower direct healthcare costs with respect to DXA. Overall, in fact, the mean current costs amount to €77.0 for REMS (€31.9 for time dedicated by healthcare personnel and administrative staff, and €45.1 for additional instrumental exams and laboratory tests) and to €117.0 for DXA (€48.8 for time dedicated by healthcare personnel and administrative staff, and €68.2 for additional instrumental exams and laboratory tests). Also one-off costs are lower for the REMS approach: €357.4 vs. €1,169.0 for training, and €32,833 vs. €45,000 for the acquisition of the device. These findings may inform the decision regarding the inclusion of REMS among *Livelli Essenziali di Assistenza*, that is, the healthcare services and treatments that the Italian NHS provides to all citizens free of charge or upon payment of a fee. In particular, the evidence on REMS direct healthcare costs could be used by policy-makers to define a fair reimbursement tariff for this novel diagnostic approach, reflecting the cost actually borne by the healthcare system in delivering the care service.

Besides the cost estimates and results provided in the present analysis, it is worth noting that a higher diffusion of REMS could generate additional savings for the healthcare system, the patients and the society as a whole.

In a section of the tool, clinicians declared that, on average, the instrumental exam execution is concomitant with the specialist outpatient visit in the 70% of cases with REMS (L = 56%, H = 88%) while only in the 19% of cases with DXA (L = 12%; H = 35%). Moreover, the communication of diagnostic results is concomitant with exam execution in the 81% of cases with REMS (L = 70%; H = 93%) while only in the 29% of cases with DXA (L = 22%; H = 45%). Although patients now have the possibility to access their medical reports online, the fact that, in the majority of cases, the REMS exam is concomitant with the specialist outpatient visit translates into a significantly lower number of accesses for patients diagnosed with the REMS approach. In turn, this implies savings in terms of direct non-healthcare costs (e.g., cost of transportation for the patient and cost of informal caregiving) and

indirect costs (e.g., loss of productivity due to absence from work or leisure time lost).

In the tool clinicians also declared that, on average, 25% of patients cannot undergo DXA due to several reasons (e.g., bedridden patients, pregnant women, etc.). Moreover, the average frequency of follow-up is different between the two approaches: 21 months for DXA (L = 13; H = 28) and 13 months for REMS (L = 9; H = 19). The higher frequency of follow-up and the higher number of patients who can access REMS may have a significant and positive impact on the ability of the NHS to timely diagnose osteoporosis and prevent fragility fractures (as also underlined in the 2021 Italian Inter-Society Health Ministry Guidelines on Fragility Fractures), with a positive impact on both the patient and the overall healthcare system. A prospective observational study with a 5-year follow-up found that REMS is more effective than DXA in identifying incident fragility fractures both at the vertebral (OR = 2.6 for REMS vs. 1.7 for DXA) and the lumbar site (OR = 2.81 for REMS vs. 2.68 for DXA) (22). Fragility fractures have been demonstrated to be associated with a substantial clinical and economic burden. In fact, the study by Borgström and colleagues (2020) (7) estimated that, in Italy, the mean direct healthcare cost of a hip fracture amounts to €21,307, the cost of a vertebral fracture to €4,713 and the cost of a forearm fracture to €1,301. Moreover, the authors reported that, in 2017, the Quality-Adjusted Life-Years lost due to morbidity and mortality associated with osteoporotic fractures in our country were approximately 229,000, and they envisage that these estimates will increase in the next few years due to changing demography. These data suggest that a delay in diagnosis of osteoporosis and fragility fractures will likely translate into a higher burden for the NHS and the society as a whole. Following the Italian Inter-Society Health Ministry Guidelines, a more widespread use of REMS could help enhance the ability of the NHS to improve the overall diagnostic pathway for osteoporosis.

Although this study contributed at filling the evidence gap on the economic impact of REMS and DXA, it has some limitations. Coherently with other expert elicitation studies, we relied on a purposive sample of experts rather than on a random one. Although a purposive sampling may be subject to selection bias issues, it allowed us to carefully select clinicians on the basis of their recognized expertise in the management of patients with osteoporosis and the use of the technology, which could not be possible through a random sampling. This is particularly true for recently introduced technologies, like REMS, for which the number of clinicians knowledgeable about the technology itself is very limited. In line with Bojke and colleagues (28), in selecting the experts for the elicitation exercise we relied on three typically used criteria, that is, normative expertise, substantive expertise and willingness to participate. Moreover, we took into account their geographical distribution, in order to capture heterogeneity in clinical practice in different Italian regions, and different medical specialties (i.e., endocrinology, gynecology, internal medicine, orthopedics, physiatry, radiology and rheumatology). Finally, as suggested by Bojke and colleagues (28), we attempted to minimize experts' motivational biases by ensuring that our sample contained a range of different viewpoints.

Another limitation concerns the impossibility to retrieve some of the cost data regarding DXA technology (e.g., investment cost for setting up the radiology room), possibly underestimating the cost associated with DXA.

Future avenues of research may explore prospectively the economic impact of the prevention of fragility fractures with REMS vs. DXA in the Italian clinical practice.

Conclusion

Clinical studies have shown that REMS has a diagnostic accuracy and precision at least comparable to that of DXA. Moreover, scientific associations and the 2021 Italian Inter-Society Health Ministry Guidelines on Fragility Fractures have recognized that REMS is a valuable diagnostic approach for osteoporosis that may facilitate the patients' care pathway. These results and those provided by the present study regarding the economic impact of the two diagnostic approaches may inform policy-makers on the value of the REMS approach in the earlier diagnosis for osteoporosis, and support their decision regarding the reimbursement and diffusion of the technology in the Italian NHS. In particular, the results of this study may contribute to the definition of a fair reimbursement tariff for REMS, which is not yet comprised in *Livelli Essenziali di Assistenza*, and which should reflect the cost borne by the healthcare system in delivering the care service.

Disclosures

Funding: CERGAS SDA Bocconi received a research grant from Echolight S.p.A. for this study. The funder had no access to the dataset and had no role in study design, data collection or analysis.

Conflict of interest: Ludovica Borsoi and Patrizio Armeni declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and publication of this study. Maria Luisa Brandi declares the following competing interests: Echolight S.p.A. (consulting fees).

Author contributions: Conceptualization, Ludovica Borsoi and Patrizio Armeni; Data curation, Ludovica Borsoi; Formal analysis, Ludovica Borsoi; Funding acquisition, Ludovica Borsoi and Patrizio Armeni; Investigation, Ludovica Borsoi; Methodology, Ludovica Borsoi and Patrizio Armeni; Project administration, Ludovica Borsoi and Patrizio Armeni; Supervision, Patrizio Armeni; Visualization, Ludovica Borsoi; Writing – original draft, Ludovica Borsoi; Writing – review and editing, Ludovica Borsoi, Patrizio Armeni and Maria Luisa Brandi.

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.

References

- Consensus development conference. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-650. [CrossRef PubMed](#)
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359(9319):1761-1767. [CrossRef PubMed](#)
- Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2)(suppl):S3-S11. [CrossRef PubMed](#)
- Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):609. [CrossRef PubMed](#)
- International Osteoporosis Foundation, Fondazione FIRMO. OSSA SPEZZATE, VITE SPEZZATE: un piano d'azione per superare l'emergenza delle fratture da fragilità in Italia. 2017. [Online](#). Accessed September 2022.
- Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther.* 2007 Aug;29(8):1548-1558. [CrossRef PubMed](#)
- Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, et al; International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):59. [CrossRef PubMed](#)
- Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull.* 2020;133(1):105-117. [PubMed](#)
- Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov;5(11):898-907. [CrossRef PubMed](#)
- Morris CA, Cabral D, Cheng H, et al. Patterns of bone mineral density testing: current guidelines, testing rates, and interventions. *J Gen Intern Med.* 2004;19(7):783-790. [CrossRef PubMed](#)
- Khosla S, Shane E. A crisis in the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2016;31(8):1485-1487. [CrossRef PubMed](#)
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136. [CrossRef PubMed](#)
- International Osteoporosis Foundation. How fragile is her future? 2000. [Online](#). Accessed September 2022.
- Levine JP. Identification, diagnosis, and prevention of osteoporosis. *Am J Manag Care.* 2011;17(6)(suppl 6):S170-S176. [PubMed](#)
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1929-1936. [CrossRef PubMed](#)
- Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo.* 2016 Jun 23;68(1):1-39. [CrossRef PubMed](#)
- Caffarelli C, Pitinca MDT, Francolini V, Alessandri M, Gonnelli S. REMS technique: future perspectives in an academic hospital. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2018;15(2):163-165. [Online](#)
- Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int.* 2019;30(2):391-402. [CrossRef PubMed](#)
- Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(10):1375-1389. [CrossRef PubMed](#)
- Casciaro S, Peccarisi M, Pisani P, et al. An advanced quantitative echosound methodology for femoral neck densitometry. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(6):1337-1356. [CrossRef PubMed](#)
- Conversano F, Franchini R, Greco A, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(1):281-300. [CrossRef PubMed](#)
- Adami G, Arioli G, Bianchi G, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: A 5-year follow-up study. *Bone.* 2020;134:115297. [CrossRef PubMed](#)



23. Cortet B, Dennison E, Diez-Perez A, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. *Bone*. 2021;143:115786. [CrossRef PubMed](#)
24. Sistema nazionale per le linee guida. Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità. 2021. [Online](#). Accessed September 2022.
25. Colson AR, Cooke RM. Expert elicitation: using the classical model to validate experts' judgments. *Rev Environ Econ Policy*. 2018;12(1):113-132. [CrossRef](#)
26. Bojke L, Soares M, Claxton K, et al. Developing a reference protocol for structured expert elicitation in health-care decision-making: a mixed-methods study. *Health Technol Assess*. 2021;25(37):1-124. [CrossRef PubMed](#)
27. Soares MO, Bojke L. Expert elicitation to inform health technology assessment. In: Dias LC, Morton A, Quigley J, eds. *Elicitation: the science and art of structuring judgement*. Springer International Publishing 2018; 479-494. [CrossRef](#)
28. Bojke L, Soares MO, Claxton K, et al. Reference case methods for expert elicitation in health care decision making. *Med Decis Making*. 2022;42(2):182-193. [CrossRef PubMed](#)
29. Creswell JW, Poth CN. *Qualitative inquiry and research design: choosing among five approaches*. SAGE Publications 2016. [Online](#)
30. Ministero della Salute. Nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#). Accessed September 2022.
31. Conto annuale – Costo del lavoro. [Online](#). Accessed September 2022.
32. Determinazione del numero globale dei medici specialisti da formare per il triennio 2020/2023 ed assegnazione dei contratti di formazione medica specialistica alle tipologie di specializzazioni per l'anno accademico 2020/2021 (GU Serie Generale n.229 del 24-09-2021). [Online](#). Accessed September 2022.
33. Italian National Institute of Statistics (ISTAT). Rivaluta. [Online](#). Accessed September 2022.
34. CCNL 2016-2018 del Comparto Sanità. [Online](#). Accessed September 2022.
35. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 79. [Online](#). Accessed September 2022.
36. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 96. [Online](#). Accessed September 2022.

Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia

Francesco Malandrini¹, Cesare Borroni², Michela Meregaglia^{1,2}, Massimiliano Sarra³, Oriana Ciani¹

¹Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS), SDA Bocconi School of Management, Milano - Italy

²Dipartimento di Scienze Del Farmaco, Università Degli Studi Del Piemonte Orientale, Novara - Italy

³Agenzia Italiana del Farmaco, Roma - Italy

The role of patient-reported outcomes in reimbursement decisions and drug innovation in Italy

The attention paid by regulatory authorities to patient-reported outcomes (PROs) and their related measures (PROMs) has progressively increased to allow for a more complete description of the patient's health status. This work aimed at investigating the use of PROs/PROMs in relation to reimbursement agreement and innovativeness recognition by the Italian Medicines Agency (AIFA).

The list of European Public Assessment Reports (EPARs), downloaded from the European Medicine Agency (EMA) website, was analyzed to identify drugs authorized between 2017 and 2021. The associations between the use of PROs/PROMs in the EPARs and the reimbursement and innovativeness status in Italy were explored through Chi² test and logistic regression. In addition, each innovativeness report was analyzed to identify any further evidence about the consideration of PROs/PROM in the decision-making process.

Of the 403 EPARs analyzed, 197 (48.9%) reported the use of PROs/PROMs. A subsample of 229 drugs with a reimbursement class (A, H, or C) officially assigned by AIFA was further investigated. Of them, 49.3% reported the use of PROs/PROMs. The Chi² test revealed a statistically significant association between the use of PROs/PROMs and innovativeness ($p = 0.001$) and orphan status ($p = 0.012$). In the logistic regression, orphan status and availability of PROs/PROMs are significant predictors of the innovativeness status. However, of the 46 innovative drugs, only 9 (19.6%) explicitly reported a consideration of a PRO/PROM in their innovativeness reports. Robust instrument's validation, reliable data collection and growing potential's awareness are keys to increase the consideration of PROs at every step of the drug development process.

Keywords: European Public Assessment Reports, Innovativeness, Italian Drug Agency, Patient-reported outcomes, Patient-reported outcome measures, Reimbursement

Introduzione

Le autorità sanitarie e i pagatori riconoscono sempre più spesso l'importanza della prospettiva del paziente e degli esiti riferiti dal paziente nel processo decisionale riguardante l'introduzione di nuove tecnologie sanitarie (1-3). In questo contesto, i *Patient-Reported Outcomes* (PROs) sono utilizzati per valutare diversi costrutti che misurano lo stato di salute soggettivamente percepito dal paziente.

La definizione più comune è quella fornita dalla *Food and Drug Administration* (FDA), vale a dire "qualsiasi dato sullo stato di salute del paziente che proviene direttamente dal paziente stesso, senza l'interpretazione del clinico o di altre figure" (4). In maniera analoga, l'*European Medicine Agency* (EMA) definisce un PRO come "qualsiasi risultato valutato direttamente dal paziente stesso e basato sulla percezione da parte del paziente di una malattia e del suo trattamento". L'esito riportato dal paziente può spaziare dallo stato funzionale alla qualità della vita (*health related quality of life*, HRQL) e dalla sintomatologia a disturbi come ansia e depressione (5,6). Per massimizzare la loro influenza sul processo decisionale, occorre garantire qualità e trasparenza della raccolta dati, una validazione psicometrica delle loro misure nelle popolazioni target e pubblicazioni in riviste *peer-reviewed* (1).

Gli strumenti utilizzati per misurare i PROs sono le *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs), generalmente questionari o domande di natura generica o specifica. I primi sono strumenti più ampi che trattano aspetti generali della salute (p. es., dolore, fatica e ansia) e che possono essere

Received: November 2, 2022

Accepted: January 26, 2023

Published online: February 9, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Oriana Ciani
Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS)
SDA Bocconi School of Management
Via Sarfatti 10
20141 Milano - Italy
oriana.ciani@unibocconi.it



utilizzati in qualsiasi tipologia di paziente, anche in individui sani, permettendo un confronto tra patologie e interventi differenti. Le seconde, invece, sono sviluppate per una particolare categoria di pazienti, con il vantaggio di catturare i sintomi e le problematiche di una determinata patologia o condizione; tuttavia, non consentono un confronto tra una molteplicità di condizioni e, quindi, risultano meno rilevanti ai fini dell'allocazione delle risorse nella prospettiva economico-sanitaria (7).

L'EMA è l'agenzia che si occupa della valutazione scientifica, dell'approvazione e del successivo monitoraggio (farmacovigilanza) dei farmaci ad uso umano e veterinario in Europa. Tramite la procedura centralizzata, le aziende possono presentare una singola domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorisation*) che, se valutata positivamente dall'EMA e rilasciata dalla Commissione Europea, consente di commercializzare il prodotto in tutta l'Unione Europea e in tutto lo Spazio Economico Europeo (8). L'EMA pubblica informazioni dettagliate sulle medicine valutate dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) e dal CVMP (*Committee for Medical Products for Veterinary Use*) nell'ambito della procedura centralizzata attraverso gli *European Public Assessment Reports* (EPARs). Un EPAR è un insieme di documenti che descrive in dettaglio le informazioni tecniche e le valutazioni riguardanti i singoli farmaci cui è stata concessa o rifiutata l'autorizzazione alla commercializzazione (9).

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è responsabile della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) sul territorio nazionale, qualora non sia già stata ottenuta a livello comunitario mediante la procedura centralizzata. In seguito, l'AIFA intraprende un processo di negoziazione con l'azienda produttrice per l'ammissione alla rimborsabilità, la definizione del prezzo e il possibile riconoscimento dell'innovatività. Entro 60 giorni dalla data di pubblicazione della sintesi della Decisione della Commissione Europea nella Gazzetta Ufficiale dell'UE di nuove AIC, l'AIFA emette il provvedimento di classificazione nella sezione dedicata ai medicinali non ancora valutati ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (classe C non negoziata, CNN). Il medicinale classificato CNN può essere commercializzato in Italia, ma la spesa per l'acquisto non è rimborsata dal SSN. In parallelo, il titolare dell'AIC centralizzata può presentare ad AIFA la richiesta di rimborsabilità (con conseguente negoziazione del prezzo) e la richiesta del riconoscimento dell'innovatività (10).

La negoziazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche per la rimborsabilità e il prezzo dei medicinali è disciplinata dal Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019 (11). La procedura negoziale è attivata dall'azienda farmaceutica e si conclude nei successivi 180 giorni. La Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA si esprime in particolare sul valore clinico del farmaco e sul valore terapeutico aggiunto rispetto ai comparatori di riferimento, quindi trasmette la documentazione al Comitato prezzi e rimborso (CPR), che avvia l'iter per la negoziazione del prezzo con l'azienda interessata. Ai fini della rimborsabilità, i farmaci sono quindi suddivisi in tre classi. La classe A comprende i farmaci essenziali e quelli per le malattie croniche, interamente rimborsati dal SSN

(a meno che non sia presente una nota AIFA che vincola la rimborsabilità a specifiche condizioni patologiche o terapeutiche in atto) e dispensati attraverso le farmacie territoriali o le strutture sanitarie pubbliche. La classe H comprende i farmaci a esclusivo uso ospedaliero utilizzabili solo in ospedale o che possono essere distribuiti dalle strutture sanitarie (anch'essi, quindi, a carico del SSN). La classe C comprende invece i farmaci per i quali non si è raggiunto un accordo sulla rimborsabilità e sul prezzo, pertanto a totale carico del paziente.

La definizione di innovatività, la sua valutazione e il conferimento dello status di medicinale innovativo spettano ad AIFA e alla sua CTS sulla base di tre elementi: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta del riconoscimento dell'innovatività. In particolare, con la determina n. 1535/2017 (12), AIFA ha individuato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi. Gli esiti possibili derivanti dalla valutazione sono: il riconoscimento dell'innovatività, che comporta i benefici economici derivanti dall'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici e dall'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente e il riconoscimento dell'innovatività condizionata o potenziale, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente. L'obiettivo è, da un lato, quello di garantire un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili e, dall'altro, di incentivare lo sviluppo di farmaci che offrono sostanziali benefici terapeutici per i pazienti.

In anni recenti, l'AIFA ha dimostrato un'attenzione crescente nei confronti dei PROs e delle misure ad essi correlate. Nel contesto delle valutazioni economiche che prendono in considerazione nuovi medicinali, l'AIFA suggerisce che la misura degli anni di vita aggiustati per la qualità (*Quality Adjusted Life Year*, QALY), diffusamente utilizzata in diversi contesti regolatori, sia di potenziale interesse, anche se con la consapevolezza che essa non sia in grado di cogliere tutti gli elementi che concorrono al valore (13).

Nelle "Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019" (14), con riferimento alla presentazione delle analisi costo-efficacia e costo-utilità allegata alla domanda, si specifica che "le modalità per la conduzione della ricerca e l'identificazione delle informazioni sulla qualità della vita dovranno essere dettagliatamente descritte, in particolare in termini di popolazione considerata e di modalità di elicitazione delle preferenze" (metodi diretti e indiretti). Laddove possibile, si richiede l'utilizzo di "dati riferiti al contesto italiano". In una nota, l'AIFA specifica inoltre che "per la misurazione della qualità della vita, vengono considerati sia i questionari generici (p. es., EQ-5D-3L, SF-36) sia gli strumenti specifici di malattia. Al fine di considerare i risultati sull'impatto sulla qualità della vita dei pazienti, verranno valutati gli aspetti metodologici relativi alla raccolta dei dati HRQL, al disegno dello studio, nonché alla rilevanza clinica dei risultati raggiunti".

In un articolo pubblicato sul proprio sito nel maggio 2018 (15), l'AIFA definisce i PROs come "fonte di dati preziosi per la valutazione dei medicinali", ribadendo che "nel contesto regolatorio attuale sta assumendo sempre maggiore importanza il punto di vista dei pazienti durante il processo di valutazione e di approvazione dei medicinali".

Alla luce di questa introduzione e del crescente interesse verso i PROs da parte degli enti regolatori, il presente lavoro ha l'obiettivo di indagare sulla diffusione di queste misure nel contesto decisionale dell'AIFA per l'ammissione alla rimborsabilità e il riconoscimento dell'innovatività di nuovi farmaci autorizzati dall'EMA tra il 2017 e il 2021.

Metodi

A partire dall'elenco degli EPARs scaricato dal sito dell'EMA in data 27/12/21 (16), sono stati individuati tutti i farmaci autorizzati tra gennaio 2017 e dicembre 2021, esistendo già uno studio sui farmaci oncologici precedentemente autorizzati (17). Sono stati inoltre esclusi i farmaci veterinari e quelli successivamente ritirati.

In primo luogo, per ciascun farmaco, sono stati analizzati i corrispondenti EPARs e, in particolare, i "Public Assessment Reports" (in formato PDF) nella sezione "Assessment History". La presenza dei PROs e/o delle loro misure (PROMs) è stata individuata effettuando una ricerca nei documenti utilizzando le seguenti parole chiave: "patient-reported outcomes", "functioning/functions", "health related quality of life", "HRQoL/HRQL", "index", "instrument", "patient-reported", "patient reported", "quality of life", "QoL", "questionnaire(s)", "scale", "symptom(s)", "subjective", "VAS", "wellbeing".

In un secondo tempo, il campione di farmaci autorizzati dall'EMA dal 2017 al 2021 è stato classificato in base allo status di orfano come dichiarato dall'EMA e secondo i criteri di rimborsabilità e innovatività, come riportati sul sito dell'AIFA (elenco farmaci di fascia A e H (18), ultimo aggiornamento: 15/12/2021; elenco farmaci innovativi (19), ultimo aggiornamento gennaio 2022; elenco storico farmaci innovativi (20), ultimo aggiornamento 30/09/2021). Per i farmaci non

rimborsati è stata individuata anche la classe di appartenenza (fascia C, CNN, non più in commercio oppure farmaco estero).

Tali gruppi sono stati posti in relazione all'uso dei PROs/PROMs (sì/no) risultante dall'analisi degli EPARs e delle schede di innovatività (21-29), revisionate poi singolarmente per i soli farmaci innovativi per valutare la considerazione degli esiti riferiti dai pazienti nell'assegnazione del valore terapeutico aggiunto.

Il test del Chi² è stato applicato per rilevare differenze statisticamente significative tra gruppi di farmaci nell'uso dei PROs/PROMs e altre variabili di interesse. Infine, è stata effettuata una regressione logistica multivariata per valutare l'impatto dell'utilizzo dei PROs/PROMs e dello status di orfano sulla probabilità di ottenere il riconoscimento di innovatività. Un valore di *p-value* (p) inferiore al 5% è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state svolte con il supporto di Stata 16 (Stata Corp).

Risultati

L'analisi ha identificato un campione di 1.866 farmaci analizzati dall'EMA, da cui sono stati esclusi: 278 farmaci ad uso veterinario, 282 farmaci ritirati dal commercio, 50 farmaci rifiutati e 856 farmaci approvati prima del 2017. Si è così arrivati a ottenere un campione di 400 farmaci e di 403 EPARs, in quanto per tre farmaci (Xeljanz, Dupixent e Jyseleca) erano presenti due indicazioni terapeutiche diverse. Di questi, 197 EPARs, pari al 48,9% del campione, riportavano la presenza di almeno un PRO e/o una PROM e 206 EPARs (51,1%) invece non consideravano i PROs/PROMs.

La Tabella I mostra la suddivisione per classi di rimborsabilità dei farmaci analizzati e l'uso dei PROs/PROMs come riportato dagli EPARs. La differenza nell'uso dei PROs/PROMs in base alle classi di rimborsabilità non è statisticamente significativa. Si mostra inoltre in maniera più specifica la categoria "in attesa/assenza di rimborso" (n = 174): i farmaci senza AIC sono in numero limitato, mentre la maggior parte appartiene alla classe CNN (non in commercio), dove si collocano i farmaci ancora in contrattazione con l'AIFA per il rimborso.

TABELLA I - Uso dei PROs/PROMs per classi di rimborsabilità aifa

PRO/PROM	Rimborsati			Classe C	In Attesa/Assenza di rimborso	Totale EPAR
	Totale	Classe A*	Classe H*			
Sì	105 (49,8%)	37 (45,7%)	68 (52,3%)	8 (44,4%)	84 (48,3%)	197 (48,9%)
No	106 (50,2%)	44 (54,3%)	62 (47,7%)	10 (55,6%)	90 (51,7%)	206 (51,1%)
Totale	211 (100%)	81 (100%)	130 (100%)	18 (100%)	174 (100%)	403 (100%)

Pearson Chi² (2) = 0,23 p = 0,89

*Le classi A e H sono parte dei farmaci rimborsati e non rientrano nel calcolo del Chi².

CNN	CNN (non in commercio)	Ritirati (non in commercio)	Non autorizzati (senza AIC)	Altro	In Attesa/Assenza di rimborso
22 (12,8%)	93 (53,4%)	25 (14,4%)	26 (14,9%)	8 (4,6%)	174 (100%)

Nota sui farmaci in Attesa/Assenza di rimborso: CNN, farmaci in attesa di negoziazione di rimborsabilità e prezzo; Ritirati, farmaci che attualmente non risultano in commercio; Non autorizzati (senza AIC), farmaci che non sono mai stati autorizzati in Italia; Altro, farmaci esteri che sono utilizzati in Italia dalle strutture del SSN o farmaci la cui fascia non è specificata.



L'analisi è stata quindi circoscritta al sottogruppo di farmaci a cui è stata assegnata ufficialmente una classe di rimborsabilità (n = 229), escludendo i 174 farmaci "in attesa/assenza di rimborso". In questo campione, l'uso dei PROs/PROMs è presente nel 49,3% dei casi (Tab. II).

Le percentuali di utilizzo dei PROs/PROMs in base alla classe di rimborsabilità risultano simili (classe A: 45,7%; classe H: 52,3%; classe C: 44,4%) e non rivelano differenze statisticamente significative. La differenza rimane non statisticamente significativa anche aggregando le due classi di rimborsabilità e confrontando quindi i farmaci rimborsati (A e H: 49,8%) con i non rimborsati (C: 44,4%).

TABELLA II - Uso dei PROs/PROMs per classi di rimborsabilità aifa (esclusi i farmaci in attesa/assenza di rimborso)

PRO/PROM	Classe A	Classe H	Classe C	Totale
Sì	37 (45,7%)	68 (52,3%)	8 (44,4%)	113 (49,3%)
No	44 (54,3%)	62 (47,7%)	10 (55,6%)	116 (50,7%)
Totale	81 (100%)	130 (100%)	18 (100%)	229 (100%)

Pearson Chi² (2) = 1,07 p = 0,59

Nella Tabella III si pone in relazione l'uso dei PROs/PROMs con lo status di farmaco innovativo mostrando come, a differenza della rimborsabilità, si rileva in questo caso una differenza statisticamente significativa (p = 0,001), poiché i farmaci innovativi presentano una frequenza d'uso decisamente superiore rispetto ai non innovativi (71,7% vs 43,7%). I 46 farmaci innovativi sono stati ulteriormente suddivisi in base al riconoscimento dell'innovatività piena (n = 29) o condizionata (n = 17), rilevando come l'uso dei PROs/PROMs sia quasi equivalente nelle due categorie (72,4% vs 70,6%).

TABELLA III - Uso dei PROs/PROMs in base allo stato di innovatività piena e condizionata

PRO/PROM	Innovativi	Non innovativi	Totale
Sì	33 (71,7%)	80 (43,7%)	113 (49,3%)
No	13 (28,3%)	103 (56,3%)	116 (50,7%)
Totale	46 (100%)	183 (100%)	229 (100%)

Pearson Chi² (1) = 11,55 p = **0,001**

PRO/PROM	Innovatività piena	Innovatività condizionata	Totale
Sì	21 (72,4%)	12 (70,6%)	33 (71,7%)
No	8 (27,6%)	5 (29,4%)	13 (28,3%)
Totale	29 (100%)	17 (100%)	46 (100%)

Pearson Chi² (1) = 0,02 p = 0,89

I farmaci orfani presentano un maggior utilizzo di PROs/PROMs rispetto ai non orfani (65,3% vs 45,0%) e tale differenza risulta statisticamente significativa (p = 0,012) (Tab. IV). Inoltre, la maggior parte dei farmaci innovativi appartiene alla classe dei farmaci orfani (30 su 46) e, viceversa, la

maggior parte dei farmaci orfani è innovativa (30 su 49) e tali differenze risultano statisticamente significative (p < 0,001).

TABELLA IV - Uso dei PROs/PROMs in base allo status di orfano

PRO/PROM	Orfano	Non orfano	Totale
Sì	32 (65,3%)	81 (45,0%)	113 (49,3%)
No	17 (34,7%)	99 (55,0%)	116 (50,6%)
Totale	49 (100%)	180 (100%)	229 (100%)

Pearson Chi² (1) = 6,35 p = **0,012**

Per corroborare questa osservazione, i risultati della regressione logistica multivariata confermano che lo status di orfano (OR = 11,56; p < 0,001) e la presenza di PROs/PROMs (OR = 2,16; p = 0,039) sono entrambi predittivi del riconoscimento di innovatività con coefficienti statisticamente significativi (Tab. V).

TABELLA V - Associazione tra riconoscimento di innovatività, designazione di status di orfano ed uso di PROs/PROMs

Innovatività	OR	SE	p-value	[95% CI]	Sig.
Utilizzo di PRO/PROM	2,16	0,81	0,039	1,04 4,49	**
Status di orfano	11,56	4,08	0,000	5,79 23,08	***
Costante	0,03	0,01	0,000	0,02 0,07	***
AIC	230,38				
BIC	242,38				
Pseudo R ²	0,27				

***p < 0,01 **p < 0,05 *p < 0,1

SE: standard error; CI: confidence interval; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion

Tra i 46 farmaci innovativi, in realtà solo 9 (20%) riportano esplicitamente la considerazione di PROs/PROMs nelle schede di innovatività. Il principio attivo di questi 9 farmaci (di cui 5 sono orfani), unitamente all'area terapeutica e alla tipologia di PRO o PROM indicata, è riportata nella Tabella VI.

Discussione

Questo lavoro analizza la presenza dei dati PROs/PROMs nel contesto dell'ammissione alla rimborsabilità e del riconoscimento dell'innovatività a livello nazionale, mediante una revisione degli EPARs pubblicati dall'EMA e dei documenti prodotti a livello nazionale dall'AIFA nel quinquennio 2017-2021. Nello specifico, l'uso dei PROs/PROMs riscontrato negli EPARs (197 su 403, pari al 48,9%) è stato posto in relazione all'assegnazione delle classi di rimborsabilità e al riconoscimento dello status di innovatività da parte dell'AIFA. Dei 403 farmaci individuati nell'esame degli EPARs, l'attenzione si è focalizzata sui 229 (56,8%) che risultavano in commercio in Italia al momento dell'analisi, nello specifico 81 (35,4%) in classe A, 130 (56,7%) in classe H e 18 (7,9%) in classe C, di cui 113 (49,3%) riportavano l'uso di almeno un PRO/PROM. L'analisi statistica ha rivelato un'associazione non significativa

TABELLA VI - Elenco dei farmaci (9 SU 46) che riportano nelle schede di innovatività esplicita considerazione di PROs/PROMs

Principio attivo	Ref.	Farmaco orfano	Area Terapeutica	Patologia	PRO/PROM utilizzato
Dupilumab	(21)	NO	Dermatologia	Dermatite atopica	Dermatology Life Quality Index (DLQI)
Brigatinib	(22)	NO	Cancro	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	Qualità della vita
Emicizumab	(23)	NO	Malattie del sangue	Emofilia A	Qualità della vita
Niraparib	(24)	Sì	Cancro	Neoplasie delle tube di Falloppio; Neoplasie peritoneali; Neoplasie ovariche	Qualità della vita
Mogamulizumab	(25)	Sì	Infezioni	Sindrome di Sezary; Micosi fungoide	PRO (Sintomatologia)
Ivacaftor Tezacaftor Elexacaftor	(26)	Sì	Malattie genetiche	Fibrosi cistica	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)
Patisiran	(27)	Sì	Malattie genetiche	Amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina	Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy
Volanesorsen	(28)	Sì	Malattie endocrine e metaboliche	Iperlipoproteinemia di tipo I	Qualità della vita (studio ReFOCUS)
Encorafenib	(29)	NO	Cancro	Melanoma; Neoplasie del colon-retto	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)

tra l'uso dei PROs/PROMs e il riconoscimento della rimborsabilità, ma significativa rispetto all'innovatività, poiché i farmaci innovativi presentano una frequenza di utilizzo significativamente più elevata rispetto ai non innovativi (71,7% vs 43,7%). Tuttavia, dei 46 farmaci innovativi, soltanto 9 riportavano espressamente l'utilizzo di PROs/PROMs nelle schede di innovatività analizzate individualmente, di cui 4 si limitano esclusivamente a citare la considerazione della HRQL (PROs), senza specificare lo strumento (PROM) utilizzato per misurarla. Inoltre, si è registrata un'associazione positiva tra uso dei PROs/PROMs e i farmaci orfani ed entrambi risultano significativamente associati al riconoscimento dell'innovatività nel contesto di una regressione multivariata.

La maggior parte delle ulteriori comparazioni effettuate tra uso dei PROs/PROMs e le variabili di sotto-classificazione dei farmaci (dati non mostrati) ha rivelato differenze non statisticamente significative, dimostrando le criticità nell'individuare quali categorie di farmaci privilegino questo tipo di evidenza e le ragioni sottostanti a tale scelta. Le analisi, inoltre, sono state replicate escludendo i farmaci classificati come generici (n = 45), ottenendo associazioni non significative in tutti i confronti.

In questo studio, tuttavia, non è stato possibile indagare le ragioni dell'assegnazione dei farmaci alle diverse classi di rimborsabilità (A, H e C) e di conseguenza quali valutazioni sui PROs/PROMs siano state effettuate in questa fase, non essendo tali documenti liberamente accessibili sul sito dell'AIFA.

Negli ultimi anni, si assiste a una progressiva apertura da parte delle agenzie del farmaco nei confronti delle valutazioni dirette dei pazienti per quantificare gli effetti reali delle terapie e misurarne il rapporto beneficio/rischio secondo

una logica paziente-centrica. Nel 2020, l'EMA ha pubblicato la propria strategia denominata "*Regulatory Science Strategy to 2025*" (30), con l'obiettivo di favorire l'integrazione tra scienza e tecnologia nello sviluppo dei farmaci, di incentivare la qualità scientifica delle valutazioni, di promuovere terapie incentrate sul paziente in collaborazione con i sistemi sanitari e di affrontare le minacce sanitarie emergenti. In questo documento, l'agenzia rivela la propria volontà di sviluppare modalità sistematiche per incorporare gli esiti riportati dal paziente e le preferenze del paziente per la valutazione dei benefici e dei rischi delle terapie.

Tuttavia, nonostante questo interesse crescente per gli esiti riferiti dal paziente nella generazione di evidenze scientifiche a supporto dei farmaci in fase di sviluppo, il ruolo effettivo dei PROs e delle misure ad essi correlate risulta ancora incerto. I risultati di questo studio dimostrano un ruolo ancora limitato per questo tipo di misure, anche rispetto a decisioni di rimborsabilità e innovatività a livello nazionale, dove soltanto la metà dei farmaci analizzati riportava l'uso dei PROs/PROMs. Le recenti Linee Guida AIFA per la compilazione del dossier da parte delle aziende farmaceutiche (14), che incoraggiano la raccolta di dati di HRQL e la realizzazione di analisi costo-utilità, soprattutto per alcune tipologie di farmaci (p. es., nuovi principi attivi e farmaci orfani), potranno dare un ulteriore impulso alla diffusione dei PROs a livello nazionale e facilitare l'interpretazione delle evidenze già esistenti (p. es., nelle schede di innovatività).

Conclusioni

I dati raccolti mediante le PROMs contribuiscono alla ricerca clinica, perché misurano l'efficacia del trattamento

secondo la prospettiva del paziente, considerano gli aspetti intangibili della patologia, forniscono input per modelli di valutazione economica e contribuiscono all'analisi, all'interpretazione e alla diffusione dei risultati degli studi tra i pazienti e la popolazione in generale. Inoltre, le evidenze generate mediante i PROs potrebbero migliorare l'aderenza dei pazienti ai trattamenti, ridefinendo questi ultimi sulla base degli esiti rilevati dai pazienti stessi, fornendo una valutazione olistica del trattamento in esame e, in generale, valutando la qualità dei servizi sanitari in un determinato contesto. Questi dati racchiudono un grosso potenziale da valorizzare nei contesti decisionali delle agenzie regolatorie, per l'approvazione di un nuovo farmaco ma anche, come nel caso dell'AIFA in Italia, per le decisioni inerenti alla rimborsabilità, al prezzo o all'innovatività del medicinale. In conclusione, è necessario rendere chiari i criteri e gli ambiti di utilizzo dei PROs nel processo di valutazione delle terapie al fine di non disperdere una fonte informativa tanto essenziale e oggi sottoutilizzata e frammentata, come dimostrato dal presente lavoro. L'impiego di misure oggettive e rigorose e standard di raccolta dei dati riconosciuti internazionalmente, in modo da garantirne l'affidabilità e la confrontabilità in diversi contesti, sono il punto di partenza per favorire l'uso sistematico dei PROs/PROMs e per promuovere un processo di valutazione in cui il paziente sia al centro in ogni fase dello sviluppo del farmaco.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest in connection to this research.

Financial support: This research was funded by an unrestricted grant by Roche SpA.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Brogan AP, DeMuro C, Barrett AM, D'Alessio D, Bal V, Hogue SL. Payer Perspectives on Patient-Reported Outcomes in Health Care Decision Making: oncology Examples. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(2):125-134. [CrossRef PubMed](#)
- Brettschneider C, Lüthmann D, Raspe H. Informative Value of Patient Reported Outcomes (PRO) in Health Technology Assessment (HTA). [CrossRef](#)
- EUnetHTA. Joint Action on HTA 2012-2015, HTA Core Model User Guide. 2016. [Online](#). (Accessed November 2022)
- FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005. [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2014. [Online](#) (Accessed November 2022)
- Weldring T, Smith SMS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights.* 2013;6:61-68. [CrossRef PubMed](#)
- EMA. Marketing Authorization. [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. European public assessment reports: background and context. [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Procedura di autorizzazione centralizzata. [Online](#) (Accessed November 2022)
- Ministero della Salute. Decreto 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. (20A03810). (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Criteri per la valutazione dell'innovatività. Allegato 1. [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazioni economiche. [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. 2019. [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Melazzini M. Esiti riferiti dal paziente: fonte di dati preziosi per la valutazione dei medicinali. 2018. [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. European Public Assessment Reports (EPAR). Table of all EPARs for human and veterinary medicines. [Online](#) (Accessed November 2022)
- Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, D'Alessio D, Romano CD. A Review of Patient-Reported Outcomes Labeling for Oncology Drugs Approved by the FDA and the EMA (2012-2016). *Value Health.* 2019;22(2):203-209. [CrossRef PubMed](#)
- AIFA. Elenchi Farmaci di Classe A e H AIFA (15-12-2021). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Elenco Farmaci Innovativi (gennaio 2022). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Storico Farmaci Innovativi (30-09-2021) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività DUPIXENT (gennaio 2018). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività ALUNBRIG (luglio 2020). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività HEMLIBRA (giugno 2018). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività ZEJULA (gennaio 2018). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività Poteligeo (aprile 2020). [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività KAFTRIO (gennaio 2021) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività ONPATTRO (novembre 2018) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività Waylivra (settembre 2020) [Online](#) (Accessed November 2022)
- AIFA. Valutazione dell'innovatività Braftovi (maggio 2021) [Online](#) (Accessed November 2022)
- EMA. Regulatory Science to 2025. [Online](#) (Accessed November 2022)



Costo-efficacia di IMI/CIL/REL rispetto a CMS+IMI per il trattamento di infezioni batteriche Gram-negative non sensibili ai carbapenemi

Martina Paoletti¹, Andrea Marcellusi¹, Joe Yang², Francesco Saverio Mennini^{1,3}

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

²Merck & Co., Inc., Rahway, NJ - USA

³Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University London, Kingston Hill, Kingston upon Thames KT2 7LB, London - UK

Cost-effectiveness of IMI/CIL/REL for the treatment of carbapenem non-susceptible Gram-negative bacterial infections

Objective: The objective of this analysis was to evaluate the cost-effectiveness of imipenem/cilastatin/relebactam compared to colistin-imipenem in the treatment of hospitalized patients with Gram-negative bacterial infections caused by imipenem-resistant pathogens. The perspective was both that of the National Health Service (NHS) and the social one.

Methodology: A mixed model was developed to simulate a cohort of patients capable of highlighting the impacts of the disease on the quality of life and the absorption of economic resources of the patients in analysis. Modelled patients were those with hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP), complicated intra-abdominal infection (cIAI) or complicated urinary tract infection (cUTI) caused by carbapenem-resistant Gram-negative (GN) pathogens. The model begins with a short-term decision tree describing possible treatment routes and outcomes for patients during the hospitalization period. Patients who are healed in the decision tree enter the long-term Markov model, designed to capture the follow-up costs and health-related quality of life (HRQL) of patients healed over their lifetime.

Results: The analysis, conducted on a hypothetical cohort of 1,000 patients, highlights how the use of imipenem/cilastatin/relebactam is advantageous both in terms of diagnosis and treatment in the short term and in terms of cost-effectiveness. In fact, it is dominant compared to colistin-imipenem both in the NHS and in the social perspective since, compared to an average saving of € 2,800.15 and € 3,174.63 respectively, it would generate an increase of 4.76 years of life and of 4.12 QALYs per patient.

Keywords: Cost-effectiveness, Economic evaluation, Gram-negative bacterial infection

Introduzione

L'antimicrobico-resistenza (*Antimicrobial Resistance*, AMR) costituisce un rilevante problema di sanità pubblica con un forte impatto dal punto di vista epidemiologico, economico

e sociale in virtù delle esternalità negative causate da tale fenomeno. L'utilizzo eccessivo e spesso inappropriato degli antibiotici in ambito sia umano che veterinario ha determinato il diffondersi di ceppi antibiotico-resistenti, riducendo nel tempo l'efficacia di questi farmaci.

L'Italia, con 201.584 infezioni e 10.762 morti presenta il maggior numero di casi e di morti attribuibili a infezioni sostenute da batteri antibiotico-resistenti (1) a livello europeo, con un impatto economico che si attesterà attorno ai 2 miliardi di euro entro il 2050 in assenza di specifici interventi di Sanità Pubblica volti a ridurre il fenomeno (2). In termini di *Disability Adjusted Life Years* (DALY), sono stimati oltre 870.000 DALYs su base europea, oltre un terzo dei quali ascrivibile all'Italia (1). In un recente report dell'OMS, si riporta che un utilizzo più appropriato e precoce dei nuovi antibiotici potrebbe ridurre di circa un terzo il tasso di mortalità che, rapportata agli oltre 10.000 morti all'anno in Italia, equivale a circa 3.000 morti in meno ogni anno nel nostro Paese (3).

Received: August 30, 2022

Accepted: February 26, 2023

Published online: April 11, 2023

This article includes supplementary material.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Martina Paoletti
Economic Evaluation and HTA (EEHTA) – Faculty of Economics
University of Rome “Tor Vergata”
Via Columbia 2
00133 Rome - Italy
mart.paoletti@gmail.com



Nell'ambito dell'AMR, la resistenza ai carbapenemi è una minaccia in crescente aumento a livello sia nazionale che globale, come peraltro riconosciuto dall'OMS. Dagli ultimi dati dell'ECDC, l'Italia si conferma nuovamente come il terzo tra i Paesi europei per le infezioni sostenute da *Enterobacterales* produttrici di carbapenemasi (CRE) con un tasso di resistenza ai carbapenemi pari al 26,7% in *Klebsiella pneumoniae* e al 16,4% in *Pseudomonas aeruginosa* (4). La resistenza ai carbapenemi insorge spesso in ceppi già resistenti ad altre classi di antibiotici, quali le cefalosporine di terza o quarta generazione, i fluorochinoloni e gli aminoglicosidi, rendendo quindi ancora più limitate le opzioni terapeutiche disponibili. Nel peso epidemiologico associato all'antibiotico-resistenza, occorre inoltre considerare che il tasso di letalità in pazienti con infezioni da CRE è particolarmente elevato, compreso tra il 30% e il 70% a seconda delle condizioni di base dei pazienti (5).

Tra le variabili che influiscono sul successo della terapia, di fondamentale importanza sono l'appropriatezza della terapia antibiotica iniziale e la tempistica di inizio del trattamento. Un'analisi retrospettiva, condotta tra il 2010 e il 2012 nell'ospedale S. Orsola-Malpighi di Bologna su 217 pazienti con batteriemia da *K. pneumoniae* produttore di carbapenemasi, ha evidenziato che la terapia empirica di queste infezioni è appropriata solo nel 22% dei pazienti e che la terapia antibiotica iniziale inappropriata (IIAT) è associata a un rischio doppio di mortalità a 30 giorni (6).

Oltre all'elevato burden epidemiologico e sociale delle polmoniti, occorre considerare anche il peso economico che esse comportano per i Sistemi Sanitari. Esistono difatti diversi studi presenti in letteratura (USA, Taiwan, Singapore, Israele, Svizzera, Italia) che mostrano come in particolare le antibiotico-resistenze generate da patogeni Gram-negativi comportino un significativo incremento della durata di degenza e un conseguente aumento dei costi di ospedalizzazione (7).

In questo contesto di rilevante impatto delle infezioni in analisi, risulta determinante investire in farmaci a elevata innovazione e con un impatto costo-efficace. Imipenem/relebactam (IMI/REL) (imipenem-cilastatina e relebactam, nuovo inibitore non-beta-lattamico delle beta-lattamasi che inibisce le beta-lattamasi di Classe A e C) è una soluzione antibatterica potente, sicura e ad ampio spettro per la gestione di pazienti con ceppi di CRE resistenti. Negli adulti, imipenem/cilastatina/relebactam è indicato per il:

- trattamento della polmonite batterica acquisita in ospedale (HABP), compresa la polmonite batterica associata a ventilazione meccanica (VABP);
- trattamento della batteriemia che si manifesta in associazione o che si sospetta sia associata a polmonite acquisita in ospedale (HAP) o associata a ventilazione (VAP);
- trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi con opzioni di trattamento limitate.

L'obiettivo di questa analisi è stato quello di valutare la costo-efficacia del trattamento con imipenem/cilastatina/relebactam vs colistina-imipenem nel trattamento dei pazienti ospedalizzati con infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem. L'analisi era basata sui dati emersi dal trial registrativo RESTORE-IMI 1 (8), uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato e

controllato con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di imipenem/cilastatina/relebactam rispetto a colimetastato-sodico+imipenem/cilastatina (CMS+IMI) nel trattamento delle infezioni batteriche da Gram-negativi causate da agenti patogeni resistenti a imipenem. La popolazione era composta da una coorte ipotetica di 1.000 soggetti ricoverati in ospedale di età superiore ai 18 anni. L'età media della popolazione era pari a 56,70 anni, il peso medio pari a 76,00 kg e la percentuale di femmine pari al 35,5%.

Metodi

Lo studio è stato condotto nel rispetto delle Linee Guida metodologiche CHEERS 2022 (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) (9) (Materiale Supplementare).

Sono state considerate sia la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che la prospettiva sociale. Dal momento che l'orizzonte temporale secondo cui lo studio è stato condotto era lifetime (45 anni), sia i costi che gli outcomes sono stati aggiornati applicando un tasso di sconto del 3%, come da Linee Guida nazionali (10).

Struttura del modello

Al fine di simulare una coorte di pazienti in grado di evidenziare l'impatto della malattia sulla qualità di vita e sull'assorbimento di risorse economiche dei pazienti in analisi, è stato sviluppato un modello misto (Fig. 1). Il modello di costo-efficacia ha valutato l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam nel trattamento dei pazienti ospedalizzati con infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem rispetto a colistina-imipenem. I pazienti entravano nel modello e ricevevano il trattamento con imipenem/cilastatina/relebactam o il comparatore secondo i criteri di inclusione dello studio RESTORE-IMI 1 (8), che prevedevano:

- età pari o superiore ai 18 anni;
- ospedalizzazione e terapia antibiotica per un'infezione batterica con almeno 1-3 tipi di infezione primaria;
- almeno uno dei patogeni con i seguenti criteri: 1. batterio Gram-negativo, 2. non suscettibilità all'imipenem, 3. suscettibilità a imipenem/cilastatina/relebactam e a colistina.

Il modello è stato strutturato in due sezioni distinte per simulare l'evoluzione dei pazienti in analisi nel breve e nel lungo periodo. Il modello iniziava con un albero decisionale a breve termine che descrive le possibili vie di trattamento e gli esiti per i pazienti durante il periodo di ospedalizzazione. La Figura 1A mostra la struttura del modello a breve termine. Dopo il trattamento, i pazienti erano classificati come guariti, non guariti o morti (la cui proporzione dipendeva dai dati sull'efficacia e sulla mortalità dei trattamenti ottenuti dallo studio RESTORE-IMI 1). I pazienti non guariti dopo il trattamento iniziale continuavano a ricevere una linea successiva di terapia. È stato assunto che i pazienti vivi ma non guariti al termine dell'albero decisionale passassero allo stato di morte entro un anno, il che è sostanzialmente in linea con il parere degli esperti clinici.

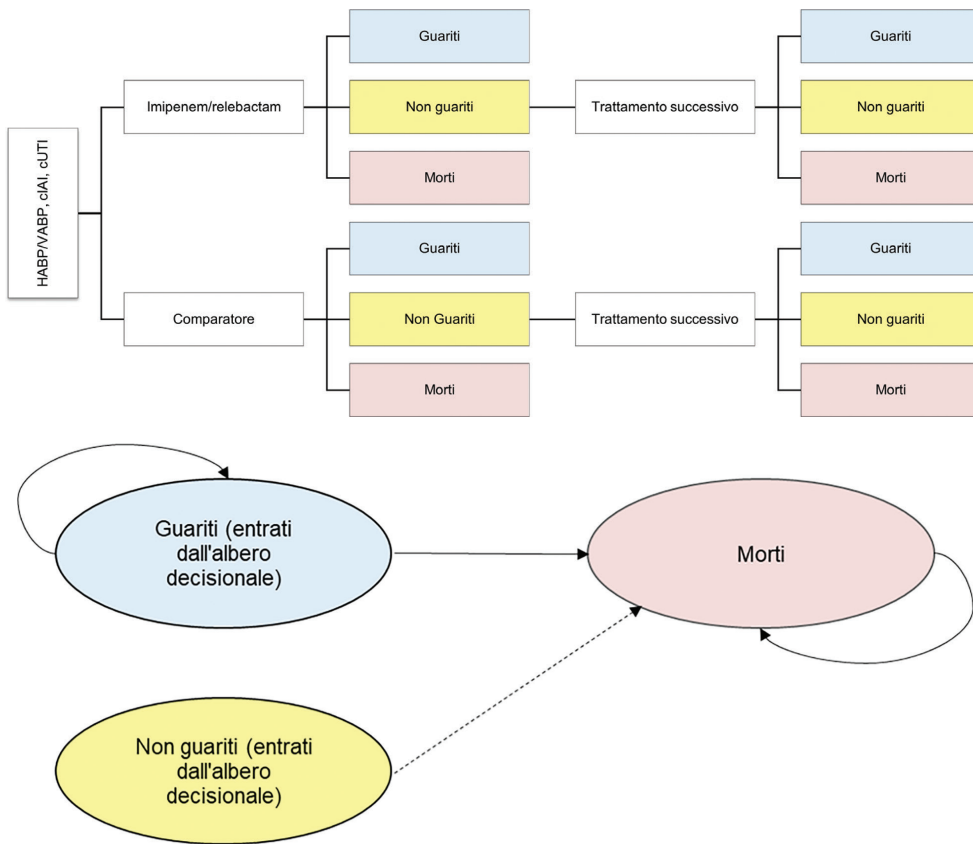


Fig. 1 - Struttura del modello di costo-efficacia. A) Albero decisionale; B) Modello di Markov.

I pazienti guariti nell'albero decisionale entravano nel modello a lungo termine di Markov (Fig. 1B). Il modello a lungo termine di Markov era progettato per catturare i costi di *follow-up* e la qualità di vita relativa alla salute (HRQL) dei pazienti guariti nel corso della loro vita.

La struttura del modello descritta è in linea con quanto già pubblicato e comunemente impiegato in analisi economiche per questo tipo di infezioni (11).

I risultati sono stati riportati in termini di *Quality Adjusted Life Years* (QALYs), *Life Years* (LYs), decessi evitati e pazienti curati. È stato poi calcolato il costo incrementale per QALY guadagnato, sintetizzato nell'*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER). Per valutare il rapporto di costo-efficacia delle alternative prese in esame, è stato considerato un valore soglia per QALY guadagnato pari a € 25.000-40.000 come da Linee Guida AIES (10).

Popolazione di riferimento

La popolazione inclusa all'interno dell'analisi era composta da una coorte ipotetica di 1.000 soggetti ricoverati in ospedale di età superiore ai 18 anni con un'infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem (polmonite batterica acquisita in ospedale/ associata alla ventilazione, HABP/VABP, infezione intra-addominale, cIAI, o infezione complicata delle vie urinarie, cUTI). L'età media della popolazione era pari a 56,70 anni, il peso medio era pari a 76,00 Kg e la percentuale di femmine era pari al 35,5%.

TABELLA I - Distribuzione delle tipologie di infezione

Infezione	Proporzione di pazienti	Riferimento bibliografico
cUTI	14,56%	ECDC data (2017) (12), Sievert (2013) (13), ECDC Zarb (14)
HABP/VABP	63,86%	ECDC data (2017) (12), ECDC data (2013) (15), ECDC data (2012) (16)
cIAI	21,59%	ECDC data (2017) (12), Malacarne (2008) (17), Sartelli (2012) (18)

cUTI: *complicated urinary tract infection*; HABP/VABP: *Hospital acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia*; cIAI: *complicated intra-abdominal infection*.

Le caratteristiche generali dei pazienti e i dati di efficacia per i diversi trattamenti sono stati ottenuti dal trial RESTORE-IMI 1. Il caso base valutava l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam su pazienti affetti da cUTI, cIAI e HABP/VABP. La distribuzione delle infezioni nel contesto italiano (Tab. I) è stata ricavata dalla letteratura internazionale e nazionale, partendo dal valore assoluto delle infezioni acquisite in ospedale (*European point prevalence surveys 2017*) (12).

Dati di input

La Tabella II riassume tutti i principali parametri epidemiologici, di efficacia e di costo che hanno popolato le due sezioni del modello.



TABELLA II - Parametri del modello di costo-efficacia

Tassi di risposta e mortalità	Fonte	
Risposta clinica a 28 giorni – mMITT (<i>microbiological modified intent-to-treat</i>)		
Imipenem/cilastatina/relebactam	71,40%	RESTORE-IMI 1 (8)
CMS+IMI (colistina-imipenem)	40,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Mortalità a 28 giorni – mMITT (<i>microbiological modified intent-to-treat</i>)		
Imipenem/cilastatina/relebactam	10,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
CMS+IMI (colistina-imipenem)	30,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Incidenza degli eventi avversi	Fonte	
Imipenem/cilastatina/relebactam		
Nefrotossicità	10,34%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento della creatina nel sangue	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Diminuzione della clearance della creatina	6,45%	RESTORE-IMI 1 (8)
Leucopenia	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento dell'alanina aminotransaminasi	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento dell'aspartato aminotransaminasi	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Ipoestesia orale	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
CMS+IMI (colistina-imipenem)		
Nefrotossicità	56,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento della creatina nel sangue	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Diminuzione della clearance della creatina	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Leucopenia	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento dell'alanina aminotransaminasi	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento dell'aspartato aminotransaminasi	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Ipoestesia orale	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Costo del farmaco	Fonte	
Imipenem/cilastatina/relebactam – 500 mg/250 mg (25 flaconcini)	€ 3.102,50	Farmadati (19)
CMS (colistimetato di sodio) – 1.000.000 UI (10 flaconcini)	€ 116,45	Farmadati (19)
IMI (imipenem/cilastatina) – 500 mg/500 mg (1 flaconcino)	€ 6,84	Farmadati (19)
Costi per ospedalizzazioni, follow-up ed eventi avversi	Fonte	
Terapia intensiva (per giorno)	€ 1.409,60	Lucioni (2001) (20)
Degenza ordinaria (per giorno)	€ 779,14	Libro verde sulla spesa pubblica (2007) (21)
Visita ambulatoriale	€ 20,66	Tariffario Nazionale di assistenza specialistica e ambulatoriale (22)
Degenza aggiuntiva a causa della nefrotossicità	€ 1.792,02	Simon (2019) (ulteriore LOS di 2,3 giorni in degenza ordinaria) (23)
Nefrotossicità	€ 3.734,00	DRG 316 – Assunzione (24)
Aumento della creatina nel sangue	€ 457,00	DRG 470 – Assunzione (24)
Diminuzione della clearance della creatina	€ 3.734,00	DRG 316 – Assunzione (24)
Leucopenia	€ 13.421,00	DRG 575-576 – Assunzione (24)
Aumento dell'alanina aminotransaminasi	€ 1.748,00	DRG 464 – Assunzione (24)
Aumento dell'aspartato aminotransaminasi	€ 1.748,00	DRG 464 – Assunzione (24)
Ipoestesia orale	€ 2.051,00	DRG 185 – Assunzione (24)

(Continua)

TABELLA II - (Continua)

Durata di degenza (giorni)		Fonte
HABP/VABP		
LOS media ICU – guariti	10,82	Alexander (2017) (25)
LOS media ICU – non guariti	18,40	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media ICU – morti	8,66	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – guariti	12,04	Alexander (2017) (25)
LOS media in degenza ordinaria – non guariti	20,47	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – morti	9,63	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
cIAI		
LOS media ICU – guariti	3,60	Alexander (2017) (25)
LOS media ICU – non guariti	6,12	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media ICU – morti	2,88	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – guariti	8,20	Alexander (2017) (25)
LOS media in degenza ordinaria – non guariti	13,94	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – morti	6,56	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
cUTI		
LOS media ICU – guariti	3,60	Alexander (2017) (25)
LOS media ICU – non guariti	6,12	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura) * rischio relativo dello stato di salute)
LOS media ICU – morti	2,88	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura) * rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – guariti	8,20	Alexander (2017) (25)
LOS media in degenza ordinaria – non guariti	13,94	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura) * rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – morti	6,56	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura) * rischio relativo dello stato di salute)
Costi indiretti		
		Fonte
Orario medio e salario medio di lavoro		
Tasso di occupazione	0,58	ISTAT 2018 (26)
Salario orario medio	€ 14,50	Assunzione
Ore medie di lavoro al giorno	8,00	Assunzione
Tempo del paziente e del caregiver durante il ricovero ospedaliero		
Ore di lavoro perse dal paziente durante il ricovero (al giorno)	8,00	Assumendo che i pazienti perdano tutte le ore lavorative durante il ricovero in ospedale
Ore di lavoro perse dal caregiver durante il ricovero (al giorno)	8,00	Assunzione (come per i pazienti)
% di pazienti con un caregiver durante l'ospedalizzazione	100%	Assunzione

Tempo del paziente e del caregiver dopo la dimissione ospedaliera		
Ore di lavoro perse dal paziente per le visite ambulatoriali dopo la dimissione	3,00	Assunzione
Ore di lavoro perse dal caregiver per le visite ambulatoriali dopo la dimissione	3,00	Assunzione
Utilità	Fonte	
Pazienti trattati in ICU	0,68	Whittington 2017 (27)
Pazienti trattati in degenza ordinaria	0,73	Lee 2010 (28)
Pazienti guariti	0,85	Ara e Brazier 2010 (29)

UI: unità internazionale; LOS: length of stay; ICU: intensive care unit.

Tasso di risposta e tasso di mortalità

I dati di efficacia sono stati ricavati dal trial RESTORE-IMI 1 (8), il quale ha valutato i tassi di risposta e di mortalità di imipenem/cilastatina/relebactam e di CMS+IMI utilizzando i seguenti endpoint:

- la percentuale di soggetti con una risposta clinica favorevole (endpoint secondario del trial RESTORE-IMI 1);
- il tasso di mortalità a 28 giorni dall'inizio del trattamento.

All'interno dell'albero decisionale a breve termine, il modello utilizzava il tasso di mortalità a 28 giorni per determinare la percentuale di pazienti che muoiono dopo la somministrazione del trattamento iniziale. Per determinare la percentuale di pazienti guariti dopo il trattamento di prima linea, è stato invece applicato al caso base il tasso di risposta clinica a 28 giorni (Tab. II). I tassi di risposta e di mortalità sono stati aggiustati 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. Come precedentemente riportato, è stato assunto che i pazienti in vita, ma non guariti, passassero allo stato di morte entro un anno. I pazienti curati e guariti entravano nel modello di Markov a lungo termine seguendo la mortalità generale della popolazione (30). Tuttavia, dal momento che il rischio di mortalità nel lungo periodo, a seguito del trattamento, potrebbe essere influenzato da altre variabili (per esempio, comorbidità (31)), si è ritenuto necessario applicare al tasso di mortalità della popolazione generale il tasso di mortalità standardizzato (SMR) mediante la seguente equazione:

Equazione 1.

Tasso di mortalità dei pazienti guariti = mortalità della popolazione generale × SMR

Eventi avversi

Al fine di rendere realistica l'analisi condotta, sono stati considerati i principali eventi avversi associati ai due

trattamenti presi in esame. L'incidenza degli eventi avversi riportati nel trial RESTORE-IMI 1 (8) e inclusi nella valutazione condotta è presentata nella Tabella II. Per quanto riguarda i costi considerati per gli eventi avversi, sono stati stimati partendo da specifici DRG (*Diagnosis-Related Group*) selezionati da clinici esperti (Tab. II).

Dati di costo

Relativamente ai costi di ospedalizzazione e di *follow-up* degli eventi considerati nell'ambito dell'analisi, si è fatto ricorso ai tariffari nazionali e alla letteratura scientifica. Tutti i prezzi dei farmaci devono essere considerati *ex-factory* al netto dei tagli di legge. Tutti i costi, quando possibile, sono stati rivalutati all'anno 2021, impiegando l'indice dei prezzi al consumo, qualora fosse necessario aggiornare i dati di costo (32). I dati di costo impiegati nell'analisi sono riportati nella Tabella II.

Dati di utilizzo delle risorse

Nel modello, la durata di degenza in ospedale, utilizzata per la stima della produttività persa dal paziente e dal caregiver, è stata calcolata sommando la durata di degenza media in terapia intensiva (ICU) con la durata di degenza ordinaria media, entrambe stratificate in base allo stato di salute del paziente (guarito, non guarito o deceduto) (Tab. II).

Si presupponeva che i pazienti guariti dopo il trattamento di prima o seconda linea venissero monitorati attraverso le visite ambulatoriali. In linea con l'opinione degli esperti, nel caso base si presupponeva che l'80% dei pazienti con HBP/VABP utilizzasse un servizio ambulatoriale ogni mese, che il 60% dei pazienti con cIAI lo utilizzasse ogni 2 mesi e che il 50% dei pazienti con cUTI lo utilizzasse ogni 4 mesi, per un anno (*expert opinion*).

Costi indiretti

I costi indiretti correlati alla perdita di produttività sono stati stimati seguendo lo *human capital approach*. In particolare, la perdita di produttività dei pazienti e dei caregiver è stata calcolata attraverso le Equazioni 2 e 3. I dati di input per computare tali costi sono riportati nella Tabella II.

Equazione 2.

Perdita di produttività del paziente (al giorno) = Percentuale di pazienti occupati × Ore di lavoro perse dal paziente al giorno × Salario medio orario

Equazione 3.

Perdita di produttività del caregiver (al giorno) = Proporzione di pazienti con un caregiver × Percentuale di caregiver occupati × Ore di lavoro perse dal caregiver al giorno × Salario medio orario

Utilità

Per estrapolare i valori di utilità, si è fatto riferimento ai dati riportati in letteratura (Whittington 2017 (27), Lee 2010 (28), Ara e Brazier 2010 (29)). Le utilità all'interno dello studio di Lee (2010) (28) sono state ottenute dallo studio di Gold (1998) (33) il quale ha stimato le utilità per diverse patologie croniche utilizzando i punteggi sulla qualità della vita correlata alla salute emersi dalla *National Health Interview Survey* (NHIS) che negli Stati Uniti raccoglie informazioni annuali sul peso della malattia dei pazienti intervistati. Lo studio di Ara e Brazier (2010) (29), invece, partendo dai dati raccolti dalla *Health Survey for England* (HSE) per gli anni 2003-2006 sulla popolazione UK, ha valutato la possibilità di assumere le utilità stimate per la popolazione generale come utilità al baseline per ciascuno stato di salute. Nella Tabella II sono presentati i dettagli delle utilità impiegate nel caso base per ogni singolo stato di salute inserito nel modello. Nel modello di Markov a lungo termine, si è assunto che i valori di qualità di vita (HRQL) dei pazienti, dopo la guarigione, tornassero allo stesso livello di quelli della popolazione generale, trattandosi di una patologia acuta. Difatti, il miglioramento dell'HRQL tra gli stati di salute "non guariti" e "guariti" è catturato dalla differenza di utilità tra la popolazione generale e i pazienti non guariti. L'utilità della popolazione generale è stata stimata utilizzando l'Equazione già pubblicata da Ara e Brazier (2010) (29), che si basa sulla percentuale di maschi e femmine e sull'età della popolazione oggetto di indagine. Il tasso di utilità corrispondente al target di popolazione considerato in questo modello era di 0,85 al basale.

Equazione 4.

Utilità della popolazione generale (EQ-5D) = 0.9508566 + 0.0212126 × maschi - 0.0002587 × età - 0.0000332 × età² (29)

Analisi di sensibilità

Per valutare la robustezza dei risultati del caso base, sono state condotte due tipologie di analisi.

- **Analisi di sensibilità univariata**, facendo variare ogni parametro di interesse per volta, in modo da valutare come i singoli parametri di interesse influenzino i risultati del caso base. In particolare, nell'analisi di sensibilità sono stati inseriti la tipologia di infezione (HABP/VABP, CUTI, CIAI) e il costo per giornata di degenza.
- **Analisi di sensibilità probabilistica (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA)** per valutare la robustezza dei risultati

del caso base al variare simultaneo di tutti i parametri critici inseriti nel modello. La PSA è stata condotta in 5.000 simulazioni Monte Carlo. Inoltre, per analizzare la variazione della probabilità di costo-efficacia al crescere del valore soglia di disponibilità a pagare per QALY incrementale, sono state sviluppate le curve di accettabilità di costo-efficacia (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*). Il valore soglia per la CEAC è stato fatto variare all'interno di un intervallo compreso tra € 0 ed € 100.000.

Risultati

L'analisi, condotta su una coorte ipotetica di 1.000 pazienti dalla prospettiva del SSN, ha evidenziato come l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam risulti vantaggioso sia in termini di diagnosi e cura nel breve periodo (Fig. 2) che in termini di costo-efficacia. Difatti, l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam è risultato dominante in quanto, a fronte di un risparmio di € 2.800,15 medi per paziente (Tab. III), genererebbe un incremento di 4,76 anni di vita e di 4,12 QALYs per paziente, consentendo di salvare circa 238 vite durante il periodo di ricovero. Anche adottando la prospettiva sociale l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam è risultato dominante rispetto a CMS+IMI, con un risparmio di € 3.174,63 (Tab. III).

Dall'analisi di sensibilità univariata, condotta sia secondo la prospettiva del SSN e sia secondo la prospettiva sociale e rappresentata nei rispettivi grafici tornado (Fig. 3 e Fig.4), è possibile notare come i fattori a maggiore impatto sui risultati erano il tasso di mortalità a 28 giorni di CSM+IMI e il tasso di risposta di CSM+IMI.

La PSA ha confermato la robustezza dei risultati del caso base. Dall'analisi è emerso come l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam sia costo-efficace trovandosi al di sotto della curva di disponibilità a pagare in oltre il 98% dei casi sia secondo la prospettiva del SSN (Fig. 5) che secondo la prospettiva sociale (Fig. 6). La CEAC mostra inoltre che la probabilità di costo-efficacia aumenta all'aumentare della disponibilità a pagare per QALY per imipenem/cilastatina/relebactam, diminuendo invece per CMS+IMI.

Discussione

Lo scopo di questo studio era quello di valutare la costo-efficacia del trattamento con imipenem/cilastatina/relebactam vs colistina-imipenem nel trattamento dei pazienti ospedalizzati con infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem.

Dalle analisi economiche condotte è emerso come imipenem/cilastatina/relebactam rispetto a CMS+IMI sia un'alternativa *cost saving* sia dalla prospettiva del SSN che dalla prospettiva della società. In particolare, l'impiego di imipenem/cilastatina/relebactam, rispetto al comparatore di riferimento è risultato dominante in quanto genererebbe un incremento di 4,76 LYs e 4,12 QALYs per paziente, consentendo di evitare circa 238 decessi solo considerando il periodo di ricovero, a fronte di un risparmio di circa € 2.800,15 ed € 3.174,63 medi per paziente rispettivamente dalla prospettiva del SSN e della società. Inoltre, l'analisi condotta dalla prospettiva della società ha mostrato come

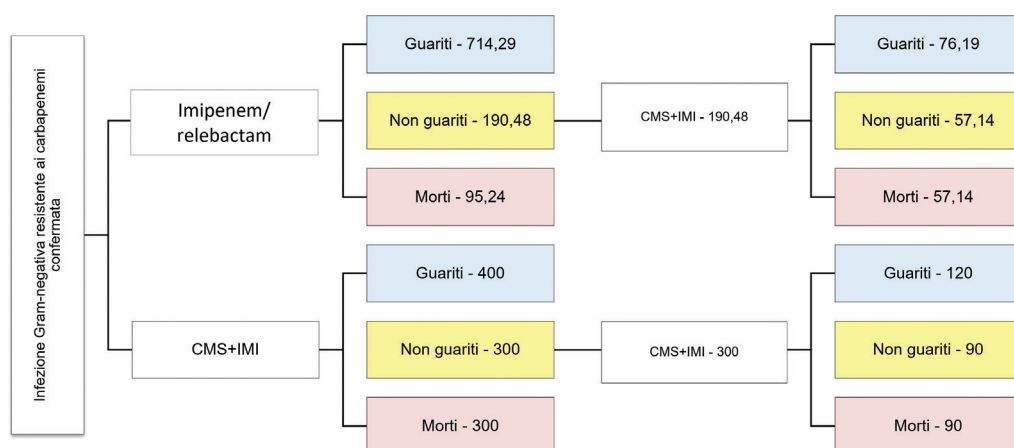


Fig. 2 - Risultati di efficacia nel breve periodo.

TABELLA III - Risultati di costo-efficacia

Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale							
	Costi totali (€)	LYs totali	QALYs totali	Costi incrementali (€)	LYs incrementali	QALYs incrementali	ICER (€) per QALY
CMS+IMI (colistina-imipenem)	36.280,01 €	9,29	8,01				
Imipenem/cilastatina/relebactam	33.479,86 €	14,06	12,13	-2.800,15 €	4,76	4,12	Dominante
Prospettiva sociale							
	Costi totali (€)	LYs totali	QALYs totali	Costi incrementali (€)	LYs incrementali	QALYs incrementali	ICER (€) per QALY
CMS+IMI (colistina-imipenem)	40.151,93 €	9,29	8,01				
Imipenem/cilastatina/relebactam	36.977,30 €	14,06	12,13	-3.174,63 €	4,76	4,12	Dominante

LY: life year; QALY: quality-adjusted life year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

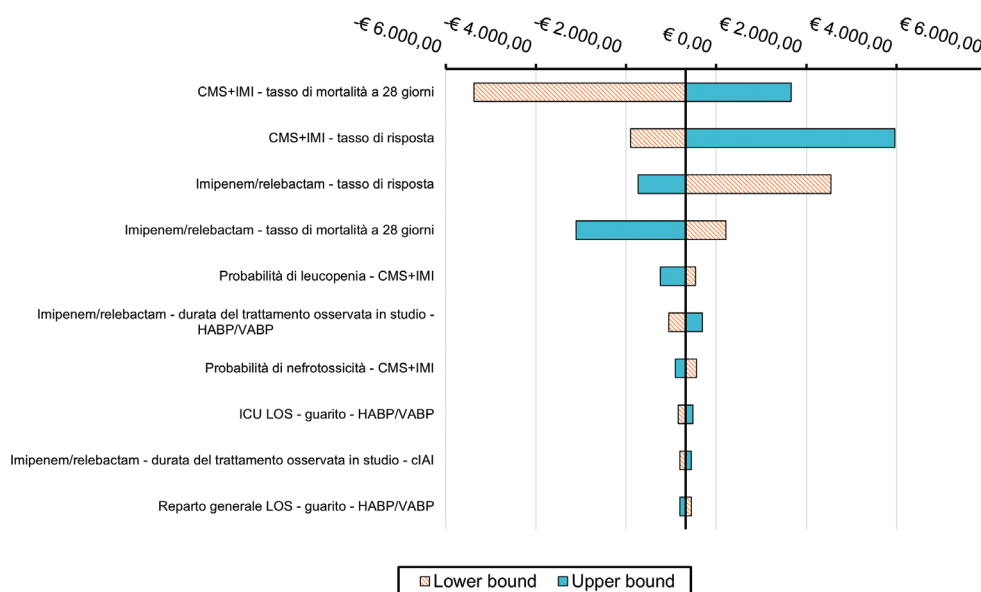


Fig. 3 - Grafico Tornado analisi di sensitività deterministica – Prospettiva SSN.

l'introduzione di imipenem/cilastatina/relebactam nello scenario sanitario italiano contribuirebbe all'aumento della produttività grazie al minor numero di giornate lavorative perse da pazienti e caregiver, configurandosi quindi come un investimento in salute. Occorre, infine, evidenziare come tali

risultati siano da considerarsi sottostimati anche dalla prospettiva della società non considerano lo "spillover effect" che si avrebbe, nel medio-lungo periodo, in termini di riduzione del fenomeno delle resistenze. In un'ottica di sanità pubblica, infatti, l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam



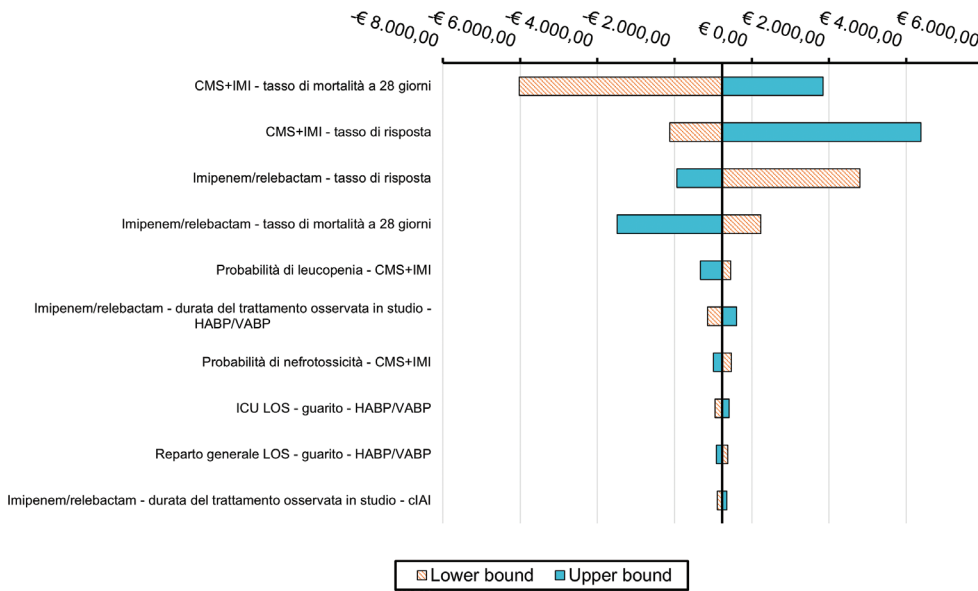


Fig. 4 - Grafico Tornado analisi di sensitività deterministica – Prospettiva sociale.

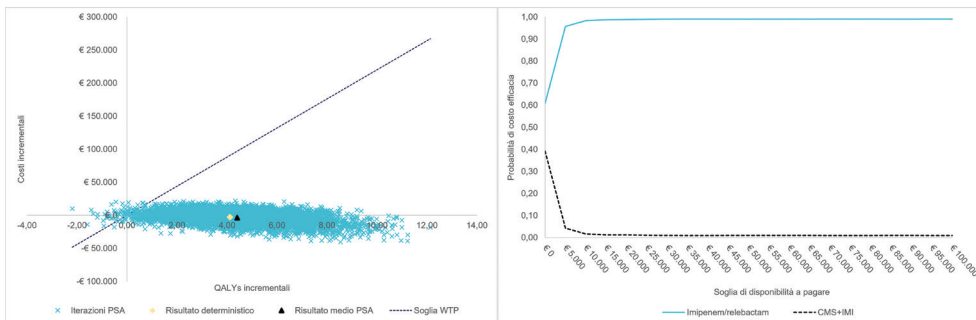


Fig. 5 - Analisi di sensitività probabilistica – Prospettiva SSN.

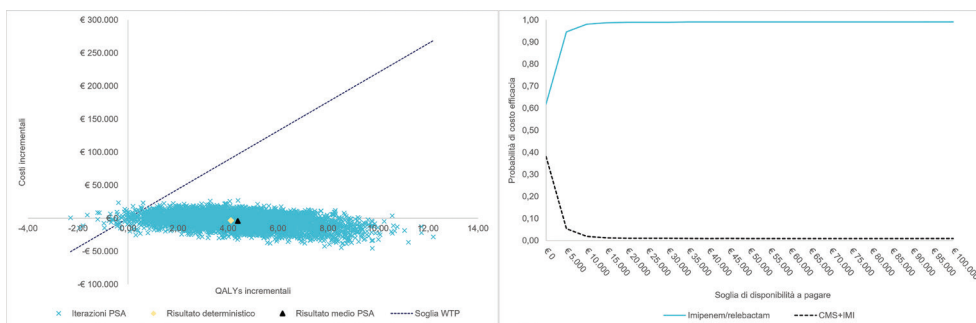


Fig. 6 - Analisi di sensitività probabilistica – Prospettiva sociale.

potrebbe generare delle esternalità positive a lungo termine proponendosi come valida alternativa terapeutica nella lotta alle antibiotico-resistenze nel lungo periodo. Appare quindi opportuno evidenziare il potenziale valore associato all'impiego di imipenem/cilastatina/relebactam non solo per i benefici direttamente "osservabili" nei pazienti trattati, ma anche in termini di benefici indiretti per la comunità considerando anche l'elevato livello di criticità di queste variabili nel nostro Paese sulla base dei dati epidemiologici precedentemente citati. Dall'analisi si evince dunque che l'impiego di

imipenem/cilastatina/relebactam nei pazienti con infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem (HABP/VABP, cIAI o cUTI) genererebbe un valore significativo sia per il SSN che per la società, tradotto in un minore impiego di risorse sanitarie e quindi in minori costi, in un maggior numero di vite salvate e in buona salute e in un incremento della produttività. 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 per questa particolare

tipologia di pazienti che, se non trattati tempestivamente in maniera appropriata, presentano un elevato rischio di decesso (34). Tali risultati vanno letti anche considerando l'allarmante e progressiva crescita del fenomeno delle antibiotico-resistenze che ha un impatto non solo in termini epidemiologici, ma anche sociali ed economici. A tal proposito, per ovviare all'ulteriore crescita di tale fenomeno, è stato messo in luce, attraverso la diffusione a livello globale del Piano d'azione per la lotta all'AMR dell'OMS e a livello nazionale del 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. L'introduzione di nuove terapie antibiotiche rappresenta infatti un valido strumento di sanità pubblica, in un'ottica di "antibiotic stewardship", in grado di fornire alternative terapeutiche valide che possano prevenire i decessi correlati ai casi di antibiotico-resistenze che, si stima, tenderanno a crescere in maniera drastica attestandosi attorno a circa 10 milioni di decessi attesi nel 2050 (35).

Alla luce di quanto riportato sopra, l'impiego di imipenem/cilastatina/relebactam:

- rappresenta una soluzione *cost saving* per il SSN, traducendosi in un minor utilizzo di risorse;
- consentirebbe di salvare un maggior numero di vite rispetto al comparatore di riferimento;
- contribuirebbe all'aumento della produttività del Sistema Paese, configurandosi quindi come un investimento in salute.

Tali risultati sono stati ottenuti partendo da stime relative alla popolazione e ai dati di efficacia e sicurezza provenienti dallo studio RESTORE-IMI 1, che, nonostante includesse un campione di pazienti dal numero limitato, rappresentava l'unica fonte a nostra conoscenza che valutasse l'efficacia di imipenem-relebactam in questo specifico setting di pazienti. Tale aspetto rappresenta sicuramente un primo limite dello studio. Un secondo limite dello studio è relativo alla modellizzazione supportata da dati provenienti da trial che potrebbero non rappresentare pienamente quanto ottenibile nella pratica clinica reale. Tuttavia, non erano disponibili dati *real world* riferiti al contesto italiano. Un terzo limite dello studio è rappresentato dal fatto di non aver considerato nel modello economico lo switch a una terapia di salvataggio o una durata di trattamento più lunga per i pazienti con infezioni gravi. Per far fronte a tutte le assunzioni effettuate all'interno del modello è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via al fine di mostrare i parametri con impatto maggiore sui risultati.

Conclusioni

In conclusione, è possibile sostenere come, in virtù della sua comprovata efficacia e dell'elevato valore clinico, economico e sociale, l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam si configuri come un investimento in salute, indispensabile e quindi salvavita in pazienti critici con infezioni sostenute da ceppi resistenti ai carbapenemi, nonché come un valido strumento di sanità pubblica nella lotta all'antibiotico-resistenza.

Disclosures

Conflict of interest: JY is an employee of MSD. All other authors declare no conflict of interest.

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

Bibliografia

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66. [CrossRef PubMed](#)
2. Fondazione House of Ambrosetti. Rapporto Meridiano Sanità 2017. [Online](#) (Accessed August 2022)
3. Antibacterial agents in clinical development – An analysis of the antibacterial clinical development pipeline. [Online](#) (Accessed August 2022)
4. Istituto Superiore di Sanità. Antibiotico-resistenza. Aspetti epidemiologici in Italia. [Online](#) (Accessed August 2022)
5. Circolare Min. Sal. del 3/12/2019. Rapid Risk Assessment dell'ECDC: enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) 26 settembre 2019. Ten threats to global health in 2019. [Online](#) (Accessed August 2022)
6. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, et al. Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(17):298-309. [CrossRef PubMed](#)
7. De Angelis G, D'Inzeo T, Fiori B et al. Burden of Antibiotic Resistant Gram Negative Bacterial Infections: evidence and Limits. *J Med Microbiol Diagn.* 2014;3:1. [Online](#) (Accessed August 2022)
8. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2020;70(9):1799-1808. [CrossRef PubMed](#)
9. CHEERS 2022 Checklist. [Online](#) (Accessed August 2022)
10. Fattore G; AIES. Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *PharmacoEcon Ital Res Artic.* 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
11. Mennini FS, Paoletti M, Bini C, Marcellusi A, Falcone M, Andreoni M. Cost-utility analysis of ceftolozane/tazobactam vs meropenem in patients with hospital-acquired pneumonia (HABP) or ventilator-associated pneumonia (VABP). *Glob Reg Health Technol Assess.* 2022;9(1):45-57. [CrossRef PubMed](#)
12. Suetens C, Latour K, Kärki T, et al; Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):1800516. [CrossRef PubMed](#)
13. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1-14. [CrossRef PubMed](#)
14. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al; National Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey; Hospital

- Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill.* 2012;17(46):20316. [CrossRef PubMed](#)
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. 2013; [Online](#) (Accessed August 2022)
 16. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. List of microorganism – pneumoniae. [Online](#) (Accessed August 2022)
 17. Malacarne P, Langer M, Nascimben E, et al; Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine. Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1105-1113. [CrossRef PubMed](#)
 18. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):36. [CrossRef PubMed](#)
 19. Archivio Farmadati. [Online](#)
 20. Lucioni, C., et al., I costi della sepsi in Italia. *Farmeconomia e percorsi terapeutici*, 2001. 2(3). [CrossRef](#)
 21. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Libro verde sulla spesa pubblica. [Online](#) (Accessed August 2022)
 22. Tariffario nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. 2013. [Online](#) (Accessed August 2022)
 23. Simon MS, Sfeir MM, Calfee DP, Satlin MJ. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia and pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12):e00897-e19. [CrossRef PubMed](#)
 24. Tariffario nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera. 2013. [Online](#) (Accessed August 2022)
 25. Alexander EL, Loutit J, Tumbarello M, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Results From a Retrospective Series and Implications for the Design of Prospective Clinical Trials. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx063. [CrossRef PubMed](#)
 26. ISTAT. Tasso di occupazione. 2018. [Online](#) (Accessed August 2022)
 27. 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](#)
 28. 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](#)
 29. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health.* 2011;14(4):539-545. [CrossRef PubMed](#)
 30. ISTAT. Tavole di mortalità. [Online](#) (Accessed August 2022)
 31. Righi E, Peri AM, Harris PN, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 1;72(3):668-677. [CrossRef PubMed](#)
 32. ISTAT. Indice dei prezzi al consumo per famiglie, operai ed impiegati. [Online](#)
 33. Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care.* 1998;36(6):778-792. [CrossRef PubMed](#)
 34. 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](#)
 35. Jim O'Neill. Wellcome Trust and UK Government. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. May 2016; [Online](#) (Accessed August 2022)

Analisi di impatto sul budget sanitario italiano di enzalutamide per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile

Francesca Fiorentino¹, Paolo Di Rienzo²

¹IQVIA Italia, Milano - Italy

²Astellas Pharma S.p.A. Italia, Milano - Italy

ABSTRACT

Budget impact analysis of enzalutamide for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer in Italy

Background: After demonstrating additional benefit versus standard of care in ARCHES and ENZAMET studies, enzalutamide was reimbursed in Italy in May 2022 by the National Health Service (NHS) for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer (mHSPC).

Objective: This study estimates the financial impact associated to the introduction of enzalutamide for patients with mHSPC.

Methods: A budget impact model was developed with a dynamic cost calculator approach, in which the impact on subsequent lines of therapy was considered. The analysis considered the NHS perspective and a 3-year time horizon. Included costs were related to drug acquisition and administration, monitoring, patient follow-up and adverse events. Eligible population was estimated based on published literature, real-world data and experts' opinion while market shares were assessed considering real-world data and assumptions. National tariffs and published literature were considered for unit costs.

Results: Eligible population was estimated at 6,200, 6,206 and 6,212 in years 1, 2 and 3 respectively. The introduction of enzalutamide, considering a progressive increase of market shares of 10%, 18% and 25%, is expected to overall increase NHS healthcare expenditure by € 688 thousands and € 2.6 and € 5.6 million in years 1, 2 and 3 respectively, corresponding on average to 1.55% of the overall prostate cancer expenditure.

Results are robust across one-way sensitivity analyses, while confidential discount agreements of on-patent drugs might significantly impact the estimates.

Conclusion: The introduction of enzalutamide for the treatment of adult patients with mHSPC is expected to increase patients' health with a moderate impact on costs for the Italian NHS.

Keywords: Budget impact analysis, Economic evaluation, Enzalutamide, Italy, Prostate cancer

Introduzione

Il cancro della prostata (PCa) è la neoplasia più frequentemente diagnosticata negli uomini adulti e rappresenta la terza causa di mortalità oncologica nel sesso maschile in Italia (1). La patologia rappresenta il 18,5% di tutti i tumori maschili, con una prevalenza di circa 564.000 pazienti e un'incidenza

stimata di più di 36.000 nuovi casi ogni anno sul territorio nazionale (2).

A seconda dell'estensione della malattia e della sensibilità alla terapia di deprivazione androgenica (ADT), si possono distinguere quattro differenti stadi della patologia: non metastatico ormono-sensibile (*non-metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, nmHSPC), metastatico ormono-sensibile (*metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, mHSPC), non metastatico resistente alla castrazione (*non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) e metastatico resistente alla castrazione (*metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, mCRPC) (3,4).

Il carcinoma metastatico ormono-sensibile è associato a una condizione biologicamente aggressiva, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni pari al 35% (5) e una sopravvivenza mediana di circa 45 mesi (6-8).

In un orizzonte temporale inferiore ai 2 anni, la maggioranza dei pazienti progredisce dallo stadio mHSPC allo stadio

Received: October 19, 2022

Accepted: March 8, 2023

Published online: April 11, 2023

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Fiorentino
Via Fabio Filzi 29
20124 Milano - Italy
francesca.fiorentino@iqvia.com



mCRPC, caratterizzato da una prognosi ancora più sfavorevole con una sopravvivenza mediana di 13,2 mesi (9).

Fino al 2022, le opzioni terapeutiche di prima linea autorizzate per i pazienti con mHSPC in Italia erano tre: gli analoghi LH-RH, chemioterapia in combinazione con deprivazione androgenica (ADT) e abiraterone acetato in associazione con prednisone (AAP) in combinazione con ADT (1). Gli analoghi LH-RH sono indicati per il trattamento di adulti con HSPC in stadio avanzato; la chemioterapia in combinazione con ADT, frequentemente associata a eventi avversi di grado 3 (10), è raccomandata solo per i pazienti con malattia *high volume*; AAP in combinazione con ADT è consigliato unicamente per i pazienti *high risk* (1).

A partire da maggio 2022, in Italia sono state rimborsate in classe H due nuove alternative terapeutiche per i pazienti con mHSPC: apalutamide ed enzalutamide.

Il 9 maggio 2022, apalutamide ha ottenuto la rimborsabilità per il trattamento di pazienti adulti con mHSPC in combinazione con ADT, con diagnosi di malattia a basso volume o ad alto volume e non candidabili a trattamento con docetaxel (11).

Enzalutamide, rimborsato dal 2021 in Italia per il trattamento di pazienti adulti con nmCRPC ad alto rischio (12), ha ottenuto la rimborsabilità il 23 maggio 2022 anche per il trattamento di pazienti con mHSPC in associazione con ADT (13).

Per enzalutamide, la decisione di rimborsabilità nella popolazione mHSPC si è basata principalmente sui risultati degli studi clinici di fase III, multicentrici e randomizzati ARCHES ed ENZAMET. Lo studio ARCHES ha dimostrato il vantaggio clinicamente rilevante e significativo di enzalutamide in associazione con ADT rispetto al solo trattamento con ADT, con una riduzione del rischio di morte del 34% e una riduzione del rischio di progressione radiografica della malattia del 37%; dal punto di vista della tollerabilità, enzalutamide ha confermato il suo profilo di sicurezza e preservato la qualità della vita dei pazienti (14,15).

Lo studio ENZAMET ha comparato enzalutamide in associazione con ADT alle terapie con antiandrogeni convenzionali non steroidei (NSAA, per esempio bicalutamide, nilutamide, flutamide) in combinazione con ADT, dimostrando una riduzione del rischio di morte del 33% e una riduzione del rischio di progressione della malattia del 60% (16).

L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare l'impatto finanziario sul budget del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano associato all'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti adulti con mHSPC.

Metodi

L'analisi di impatto sul budget (*Budget Impact Analysis*, BIA) è stata condotta utilizzando un approccio di *Cost Calculator* dinamico a livello di coorte. L'analisi è stata sviluppata su un orizzonte temporale di tre anni e assume la prospettiva del SSN italiano. Il modello prevede il confronto tra due scenari alternativi: uno scenario attuale in cui enzalutamide non è disponibile (e, per tale motivo, le alternative terapeutiche per i pazienti mHSPC sono: ADT, docetaxel ed apalutamide) e uno scenario futuro nel quale enzalutamide è disponibile insieme alle altre opzioni per il trattamento dei pazienti con mHSPC, in linea con i criteri di rimborsabilità definiti in Italia da AIFA a maggio 2022 (13).

Il modello stima un costo medio per paziente a seconda delle diverse sequenze di trattamento possibili per i pazienti con mHSPC. Questo costo medio è poi moltiplicato per la numerosità della coorte di individui che si considera riceveranno ciascuna sequenza a seconda dello scenario. La numerosità di ciascuna coorte risulta da stime epidemiologiche dei pazienti eleggibili al trattamento e dalle quote di mercato delle varie alternative terapeutiche.

Il modello assume che, nell'orizzonte temporale considerato, nessun paziente muoia o guarisca; di conseguenza, il 100% degli individui passa da una linea di trattamento a quella successiva. Questa ipotesi è supportata dai risultati di efficacia degli studi clinici di enzalutamide di fase III ARCHES ed ENZAMENT (14-16) in cui la sopravvivenza mediana dei pazienti non è stata raggiunta dopo 60 mesi (15) e la maggior parte dei pazienti mHSPC (circa l'80%) rimane in vita in un orizzonte temporale di 3 anni (16).

Al fine di definire i fattori che determinano il maggiore scostamento dai risultati ottenuti nello scenario base, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica in cui i parametri del modello sono stati fatti variare del 15% rispetto al valore considerato nello scenario attuale.

Da ultimo, per valutare l'incertezza relativa alla contestuale introduzione di enzalutamide ed apalutamide, sono state condotte due diverse analisi di scenario. In primo luogo, sono state considerate ipotesi alternative di suddivisione del mercato tra enzalutamide e apalutamide (60%-40% e 40%-60%) e dunque la conseguente proporzionale redistribuzione delle quote di mercato tra le sequenze di trattamento. In secondo luogo, sono state prese in considerazione varie ipotesi di sconto per i farmaci ad alto costo (enzalutamide ed apalutamide) inclusi nell'analisi.

Il modello è stato inizialmente sviluppato per il contesto francese, poi adattato a quello italiano considerando costi unitari, pratica clinica ed epidemiologia nazionale.

L'analisi è stata eseguita con Microsoft Excel® integrando diverse fonti di informazione, che verranno illustrate più nel dettaglio nei prossimi paragrafi.

Trattamenti di comparazione

Il modello considera tre linee successive di trattamento: mHSPC, prima linea mCRPC e seconda linea mCRPC (Tab. I).

I pazienti allo stadio mHSPC possono ricevere ADT, docetaxel, apalutamide ed enzalutamide (unicamente nello scenario futuro), mentre possono essere trattati con docetaxel, abiraterone, cabazitaxel o enzalutamide durante lo stadio mCRPC del carcinoma (17). Tutte le opzioni di trattamento (a eccezione della sola ADT) sono somministrate in combinazione con ADT (11,13,18).

Per descrivere meglio i possibili percorsi seguiti dai singoli pazienti in termini di costi, sono state utilizzate delle sequenze di trattamento prestabilite: 9 nello scenario senza enzalutamide e 11 nello scenario con la nuova molecola (Tab. II). Nell'identificazione delle sequenze si è tenuto in considerazione quanto segue: 1) i trattamenti disponibili per ciascuna linea di terapia; 2) nella pratica clinica enzalutamide e abiraterone così come enzalutamide e apalutamide non sono generalmente somministrati uno di seguito all'altro senza una linea di terapia inframmezzata (opinione di esperti); 3)

TABELLA I - Quote di utilizzo delle opzioni terapeutiche per linea di terapia

SCENARIO SENZA ENZALUTAMIDE									
Trattamento	mHSPC			1L mCRPC			2L mCRPC		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
enzalutamide	N/A	N/A	N/A	38%	38%	38%	25,5%	25,5%	25,5%
ADT da sola	47%	31%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
docetaxel	33%	33%	33%	18%	18%	18%	28%	28%	28%
cabazitaxel	N/A	N/A	N/A	0%	0%	0%	25,5%	25,5%	25,5%
abiraterone	N/A	N/A	N/A	44%	44%	44%	21%	21%	21%
apalutamide	20%	36%	50%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

SCENARIO CON ENZALUTAMIDE									
Trattamento	mHSPC			1L mCRPC			2L mCRPC		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
enzalutamide	10%	18%	25%	38%	38%	38%	25,5%	25,5%	25,5%
ADT da sola	47%	31%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
docetaxel	33%	33%	33%	18%	18%	18%	28%	28%	28%
cabazitaxel	N/A	N/A	N/A	0%	0%	0%	25,5%	25,5%	25,5%
abiraterone	N/A	N/A	N/A	44%	44%	44%	21%	21%	21%
apalutamide	10%	18%	25%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

mHSPC: Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (carcinoma alla prostata metastatico ormono-sensibile); mCRPC: Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (carcinoma alla prostata metastatico resistente alla castrazione); 1L: prima linea; 2L: seconda linea.

cabazitaxel è indicato solo dopo il trattamento chemioterapico con docetaxel (19).

Stima della popolazione eleggibile

La stima della numerosità della coorte dei pazienti con mHSPC è stata effettuata integrando fonti epidemiologiche italiane e dati *real world* validati dall'opinione di esperti clinici italiani.

Nel 2020, risulta che in Italia il numero di pazienti incidenti con carcinoma alla prostata sia pari a 36.074 nuovi casi (1). A partire dall'analisi dei dati tra luglio 2018 e dicembre 2020 del database *real-world Oncoview*, di proprietà IQVIA (database che raccoglie dati *real-world* sulle malattie tumorali in Italia, attraverso delle interviste strutturate mensili a 480 clinici specializzati), si è stimato quanto segue: 1) circa il 10% dei pazienti incidenti è diagnosticato *de novo* con mHSPC; 2) circa il 7% della popolazione PCa progredisce ogni anno nello stato metastatico (popolazione *relapsed*). È stato inoltre ipotizzato che le stime del 2019 siano stabili fino al 2022, mentre per gli anni successivi è stata ipotizzata una crescita annuale dello 0,1%.

Per tenere in considerazione il progressivo inserimento dei pazienti in terapia nel corso dei 12 mesi di ciascun anno, il modello applica una *half cycle correction*. Tale correzione riflette il fatto che i pazienti incidenti possano iniziare la terapia in qualsiasi giorno dell'anno e che pertanto un paziente rappresentativo contribuisca ai costi mediamente per 6 mesi in ciascun ciclo dell'analisi.

Fonti e stima delle quote di mercato

La distribuzione dei pazienti tra le varie sequenze di trattamento identificate è stata calcolata partendo dalle quote di mercato delle varie alternative terapeutiche e assumendo diverse quote di penetrazione dei nuovi farmaci (enzalutamide e apalutamide).

La distribuzione delle quote di mercato deriva da elaborazioni di dati di mercato IQVIA. Fino al 2021, anno precedente al lancio di apalutamide, il 64% dei pazienti mHSPC risultava essere trattato con ADT, mentre il restante 36% con docetaxel.

Nello scenario *senza enzalutamide*, si ipotizza per apalutamide una quota di mercato crescente pari al 20%, al 36% e al 50% rispettivamente nei primi tre anni di commercializzazione, erodendo tale quota di mercato ad ADT (Tab. I). Queste ipotesi sono in linea con l'indicazione di apalutamide, che è rimborsabile per pazienti con diagnosi di malattia a basso e ad alto volume non candidabili a trattamento con docetaxel (11), tenendo anche presente che i pazienti con malattia ad alto volume coprono circa il 40% del totale dei pazienti mHSPC (20).

Nello scenario *con enzalutamide* si ipotizza un progressivo aumento della quota di mercato della molecola pari al 10%, al 18% e al 25% nei primi tre anni rispettivamente. Essendo enzalutamide e apalutamide nuove terapie antitumorali non steroidee, si assume che enzalutamide eroda esclusivamente la quota di mercato di apalutamide, in modo che entrambi i farmaci risultino avere le medesime quote di mercato (Tab. I). Si ritiene infatti che i pazienti con alto

TABELLA II - Quote di utilizzo delle sequenze terapeutiche

SCENARIO SENZA ENZALUTAMIDE						
Sequenze di trattamento			Quote di utilizzo			
	mHSPC →	1L mCRPC →	2L mCRPC	Anno 1	Anno 2	Anno 3
1	ADT	docetaxel	enzalutamide	4,6%	2,7%	1,2%
2	ADT	docetaxel	abiraterone	0,9%	2,6%	6,1%
3	ADT	enzalutamide	docetaxel	20,2%	21,4%	3,2%
4	ADT	abiraterone	docetaxel	21,2%	4,3%	6,5%
5	docetaxel	enzalutamide	cabazitaxel	10,1%	5,0%	15,7%
6	docetaxel	abiraterone	cabazitaxel	22,9%	28,0%	17,3%
7	apalutamide	docetaxel	cabazitaxel	1,1%	0,7%	0,8%
8	apalutamide	docetaxel	abiraterone	7,7%	18,1%	18,9%
9	apalutamide	docetaxel	enzalutamide	11,1%	17,2%	30,3%
SCENARIO CON ENZALUTAMIDE						
Sequenze di trattamento			Quote di utilizzo			
	mHSPC →	1L mCRPC →	2L mCRPC	Anno 1	Anno 2	Anno 3
1	ADT	docetaxel	enzalutamide	4,6%	2,7%	1,2%
2	ADT	docetaxel	abiraterone	0,9%	2,6%	6,1%
3	ADT	enzalutamide	docetaxel	20,2%	21,4%	3,2%
4	ADT	abiraterone	docetaxel	21,2%	4,3%	6,5%
5	docetaxel	enzalutamide	cabazitaxel	10,1%	5,0%	15,7%
6	docetaxel	abiraterone	cabazitaxel	22,9%	28,0%	17,3%
7	apalutamide	docetaxel	cabazitaxel	0,6%	0,3%	0,4%
8	apalutamide	docetaxel	abiraterone	3,9%	9,1%	9,5%
9	apalutamide	docetaxel	enzalutamide	5,6%	8,6%	15,1%
10	enzalutamide	docetaxel	cabazitaxel	1,3%	0,6%	1,0%
11	enzalutamide	docetaxel	abiraterone	8,7%	17,4%	24,0%

mHSPC: Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (carcinoma alla prostata metastatico ormono-sensibile); mCRPC: Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (carcinoma alla prostata metastatico resistente alla castrazione); 1L: prima linea; 2L: seconda linea.

Nota: Le colonne potrebbero non arrivare a una somma del 100% a causa di arrotondamenti.

volume di malattia vengano quasi esclusivamente trattati con docetaxel, vista la dimostrata efficacia per questa sottopopolazione (21) e le raccomandazioni dell'AIOM (1). Al contrario, alla luce delle scarse evidenze a sostegno del beneficio clinico di docetaxel nei pazienti *low volume* (22), si assume che tali pazienti non vengano generalmente considerati candidabili al trattamento con docetaxel. Pertanto si ritiene che il numero di pazienti *high volume* trattati con apalutamide ed enzalutamide possa essere considerato trascurabile, così come i pazienti con diagnosi di malattia a basso volume che risultano candidabili al trattamento con docetaxel.

Per distribuire le quote di trattamento tra le sequenze di terapia identificate è stato utilizzato uno specifico algoritmo costruito sulla base di appropriate simulazioni statistiche (metodo *Montecarlo*). Dal momento che c'è una sovra-specificazione, l'approccio matematico ha cercato di minimizzare l'errore per le quote di mercato dei farmaci per ciascuna linea di trattamento dando priorità alle quote di mercato delle nuove molecole (enzalutamide e apalutamide). In

particolare, le quote di utilizzo tra le sequenze di trattamento sono state distribuite in modo che le *market shares* delle sequenze di terapia mHSPC si sommassero alle quote di mercato relative alla linea di trattamento mHSPC e in modo che la somma delle *market shares* delle sequenze di terapia mCRPC in prima e in seconda linea si avvicinasse alle quote di mercato delle rispettive linee di trattamento.

Le quote di utilizzo delle singole sequenze di trattamento così identificate sono riportate nella Tabella II.

Fonti e stime degli input di costo del modello

I costi diretti a carico del SSN considerati sono relativi all'acquisizione e alla somministrazione dei trattamenti farmacologici utilizzati per i pazienti con mHSPC e nelle fasi successive della malattia, all'acquisizione e alla somministrazione dei trattamenti farmacologici concomitanti, al monitoraggio dei pazienti, agli eventi correlati allo scheletro (SKE, *skeletal-related events*) e agli eventi avversi (Tab. III).

TABELLA III - Fonti di dati utilizzate per stimare i costi diretti

Voce	Costo	Osservazioni e Fonti
Trattamenti carcinoma prostatico		
enzalutamide	€ 121,61	Costo giornaliero ottenuto considerando un prezzo confezione pari a € 3.405,13, una confezione da 112 compresse da 40 mg e una posologia di 160 mg/die (13,24)
docetaxel	€ 13,63	Costo giornaliero ottenuto considerando un prezzo confezione pari a € 355,53, una confezione di 1 flaconcino da 160 mg e una posologia pari a 75 mg/m ² infusione ogni 3 settimane, fino a 10 cicli per mCRPC e fino a 6 cicli per mHSPC (18,25)
abiraterone	€ 115,82	Costo giornaliero ottenuto considerando un prezzo confezione pari a € 3.242,98, una confezione di 56 compresse da 500 mg e una posologia di 1.000 mg come singola dose giornaliera (18,26)
cabazitaxel	€ 203,28	Costo giornaliero ottenuto considerando un prezzo confezione pari a € 3.971,00, una confezione da 60mg (concentrato e solvente per soluzione per infusione) e una posologia pari a 25 mg/m ² EV ogni 3 settimane, area di superficie corporea media 2,01 m ² , massimo 10 cicli (18,19)
apalutamide	€ 115,81	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 3.242,75, una confezione da 112 compresse da 240 mg e una posologia di 240 mg/die (11,27)
Trattamenti concomitanti		
prednisone	€ 0,05	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 1,26, una confezione da 10 compresse da 5 mg e una posologia di 5 mg due volte al giorno (40)
H2-antagonista – ranitidina	€ 0,01	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 8,20, una confezione da 20 compresse rivestite da 150 mg e una posologia di 150 mg due volte al giorno per 5 giorni (40,41)
anti-emetico – ondansetron	€ 0,72	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 22,71, una confezione da 6 compresse rivestite da 8 mg e una posologia pari a 8 mg ogni 12 ore fino a 5 giorni, al massimo 32 mg al giorno (40,42)
G-CSF – filgrastim	€ 38,45	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 57,67, una confezione da 30.000.000 UI, 1 unità uso parenterale e una posologia pari a 500.000 unità/kg al giorno fino a 14 giorni (40,43)
Eventi skeletal-related (SKE)		
Compressione del midollo spinale	€ 5.055,45	Hechmati et al., 2013 (34)
Fratture ossee patologiche	€ 2.160,26	Hechmati et al., 2013 (34)
Radiazioni all'osso	€ 2.547,39	Hechmati et al., 2013 (34)
Interventi chirurgici all'osso	€ 3.465,53	Hechmati et al., 2013 (34)
Eventi avversi		
Dolore addominale	€ 20,66	Considerato uguale al dolore alla schiena
Anemia	€ 1.197,88	DRG 395 (33); Codici: 89.7, 91.42.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.10.4, 90.29.2, 90.40.4, 90.37.4, 90.15.4, 90.10.2, 90.16.3, 90.72.3, 89.52, 88.19, 88.76.1, 89.66, 90.09.2, 90.43.2, 90.14.3, 90.23.5, 90.11.4, 90.42.1, 90.38.4, 89.66, 90.44.3, 99.07.1 (38); Dataview: classe ATC J01, classe ATC D01 (44) Costo stimato considerando il 50% dei pazienti ospedalizzati, il 12% con urgenza (senza ricovero), il 40% sottoposto a visita medica, il 50% sottoposto a un esame completo del sangue, il 100% sottoposto a trattamento farmacologico (antibiotici, antifungini, steroidi, cortisone a basse dosi) per una durata di 34 gg e il 100% sottoposto a trasfusioni di globuli rossi (KOL opinion)
Artralgia	€ 4,50	Favaretto et al., 2017 (35)
Astenia	€ 267,00	Sferrazza et al., 2011 (37)
Dolore alla schiena	€ 20,66	Vouk et al., 2016 (36)
Dolore alle ossa	€ 20,66	Considerato uguale al dolore alla schiena
Diminuzione della libido	€ 0,00	Considerato uguale alla disfunzione erettile
Diarrea	€ 2.076,75	Favaretto et al., 2017 (35)
Dispnea	€ 0,00	Sferrazza et al., 2011 (37)
Disfunzione erettile	€ 0,00	KOL Opinion
Fatigue	€ 11,74	Favaretto et al., 2017 (35)

(Continua)

TABELLA III - (Continua)

Neutropenia febbrile	€ 1.493,33	DRG 398 (33); Codici: 89.7, 91.42.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.10.4, 90.29.2, 90.40.4, 90.37.4, 90.15.4, 90.10.2, 90.16.3, 90.72.3, 89.52, 88.19, 88.76.1, 89.66, 88.19 (38); Dataview: classe ATC J01, classe ATC D01 (44); Chini et al., 2014 (45) Costo stimato considerando il 39% dei pazienti ospedalizzati, il 5% con urgenza (senza ricovero), il 19% ricoverato in day-hospital, il 10% sottoposto a visita medica, il 3% trasportato in ambulanza, il 63% sottoposto a TAC del torace, il 100% sottoposto a trattamento farmacologico (antibiotici, antifungini, steroidi, cortisone a basse dosi) per 34 gg, il 100% sottoposto a trattamento con antibiotici per 10 gg e il 71% trattato con antifungini per 15 gg (<i>KOL opinion</i>)
Ematuria	€ 0,00	Assunzione
Vampate di calore	€ 0,00	Assunzione
Iperensione	€ 10,33	Codice 89.7 del Tariffario Nazionale (38) Costo ottenuto considerando il 50% dei pazienti sottoposti a visita medica (<i>KOL opinion</i>)
Ipokaliemia	€ 0,00	KOL opinion
Leucopenia	€ 803,82	Vouk et al., 2016 (36)
Nausea	€ 50,95	Favaretto et al., 2017 (35)
Neutropenia	€ 711,01	Codici: 89.7, 91.42.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.10.4, 90.29.2, 90.40.4, 90.37.4, 90.15.4, 90.10.2, 90.16.3, 90.72.3, 89.52, 88.19, 88.76.1, 89.66, 90.09.2, 90.43.2, 90.14.3, 90.23.5, 90.11.4, 90.42.1, 90.38.4, 89.66, 90.44.3, 99.07.1 (38); Dataview: classe ATC J01, classe ATC D01 (44) Costo stimato considerando il 36% dei pazienti ospedalizzati, il 19% ricoverato in day-hospital, il 10% sottoposto a visita medica, il 50% sottoposto a esame completo del sangue, il 65% sottoposto a trattamento con antibiotici per 15,5 gg e il 35% sottoposto a trattamento con antifungini per 15 gg (<i>KOL opinion</i>)
Dolore	€ 678,80	Sferrazza et al., 2011 (37)
Dolore alle estremità	€ 20,66	Vouk et al., 2016 (36)
Trombocitopenia	€ 1.771,08	DRG 397 (33); Codici: 89.7, 91.42.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.10.4, 90.29.2, 90.40.4, 90.37.4, 90.15.4, 90.10.2, 90.16.3, 90.72.3, 89.52, 88.19, 88.76.1, 89.66, 90.09.2, 90.43.2, 90.14.3, 90.23.5, 90.11.4, 90.42.1, 90.38.4, 89.66, 90.44.3, 99.07.1 (38); Dataview: classe ATC J01, classe ATC D01 (44) Costo ottenuto considerando il 12% dei pazienti al Pronto Soccorso con urgenza (senza ricovero), il 50% ricoverato in day-hospital, il 40% sottoposto a visita medica, il 50% sottoposto a esame completo del sangue, il 100% al trattamento farmacologico (antibiotici, antifungini) per una durata di 34 gg e il 100% sottoposto a trasfusioni di concentrati di piastrine per 2 gg (<i>KOL opinion</i>)
Vomito	€ 50,95	Favaretto et al., 2017 (35)
Costi di monitoraggio		
Visita medica	€ 20,66	Codice 89.7 del Tariffario Nazionale
Visita infermieristica	€ 18,88	MEF. Retribuzioni medie pro-capite medici 2016 (46) ARAN. Contratto Collettivo nazionale di Lavoro del comparto SANITÀ. Triennio 2016-2018 (47)
Radiografia/risonanza magnetica	€ 120,08	Codice 88.95.4 del Tariffario Nazionale (38)
Ecocardiogramma	€ 11,62	Codice 89.52 del Tariffario Nazionale (38)
Analisi del sangue	€ 46,09	Codici 91.49.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.09.2, 90.10.4, 90.43.2, 90.14.3, 90.29.2, 90.23.5, 90.40.4, 90.37.4, 90.11.4, 90.15.4, 90.16.3, 90.72.3, 90.42.1, 90.38.4, 89.66 del Tariffario Nazionale (38)
PSA	€ 7,41	Codice 90.56.5 del Tariffario Nazionale (38)
Test per la funzionalità epatica	€ 45,36	Codici 90.01.5, 90.05.1, 90.10.3, 39.92, 90.07.5, 90.04.5, 90.09.02, 90.10.5, 90.75.4, 90.75.5, 90.76.5 del Tariffario Nazionale (38)
Test per la funzionalità renale	€ 3,86	Codici 90.16.3, 90.44.1, 90.16.4 del Tariffario Nazionale (38)
Costi di somministrazione dei farmaci		
Chemioterapia	€ 371,00	DRG 410 (33) Si applica solo a docetaxel e cabazitaxel (19,25) per un totale di somministrazioni annuali pari a 17,33. Tutti gli altri farmaci sono assunti per via orale

SKE: Skeletal-Related Events (eventi scheletrici correlati).



I costi associati ai trattamenti farmacologici e alla loro somministrazione sono stati valorizzati considerando i seguenti parametri: 1) il peso medio (70 kg) e l'Area di Superficie Corporea (1,72 m²) come indicati dalle Linee Guida AIFA (23); 2) la posologia riportata nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun farmaco (19,24-27); 3) il prezzo Ex Factory, IVA esclusa, al netto delle riduzioni temporanee di legge del 5% + 5%, dove applicabili; 4) la durata mediana dei trattamenti per indicazione terapeutica (7,14,28-32); 5) il costo della somministrazione per via endovenosa (EV) della chemioterapia (cabazitaxel e docetaxel), stimato sulla base del Tariffario Nazionale DRG (33).

I costi associati agli eventi scheletrici correlati e agli eventi avversi, le relative frequenze di accadimento (Tabella supplementare S1, Frequenza di accadimento degli eventi avversi; Tabella supplementare S2 Frequenza di accadimento degli Skeletal-Related Events (SKE)) e il consumo di risorse durante il *follow-up* dei pazienti sono stati stimati sulla base di fonti di letteratura (7,14,28-32,34-37) e successivamente validati dall'opinione di esperti clinici italiani. È stato considerato che il monitoraggio dei pazienti avvenga con frequenza trimestrale a eccezione di esami di immagine, analisi del sangue e PSA per i pazienti trattati con ADT, enzalutamide, abiraterone e apalutamide, per cui si è considerata una frequenza semestrale. I costi unitari relativi alle visite e ai test effettuati per il monitoraggio sono stati stimati a partire dalle Tariffe Nazionali (38).

Risultati

Ci si aspetta che la popolazione mHSPC nel 2022, risultante dalla somma dei pazienti *de novo* metastatici (3.600) e *relapsed* (2.600), sia di 6.200 pazienti (il 17% della popolazione PCa).

In base alle fonti epidemiologiche considerate e alla previsione di una crescita annuale dello 0,1%, sono stati stimati 6.200, 6.206 e 6.212 pazienti eleggibili rispettivamente nel primo, nel secondo e nel terzo anno di analisi. Considerando le durate di trattamento e la correzione *half-cycle*, si calcola che a questi pazienti corrispondano 27.916 anni di trattamento nei 3 anni di analisi (3.100, 9.303 e 15.512 nel primo, nel secondo e nel terzo anno, rispettivamente) (Tabella supplementare S3, Computo degli anni di terapia).

Nella Tabella IV, sono riportate le spese annuali per voce di costo (acquisizione e somministrazione dei farmaci, monitoraggio e follow-up dei pazienti, eventi avversi, trattamenti concomitanti e SKE) in ciascuno scenario. Nello scenario *senza enzalutamide*, in cui le alternative terapeutiche per i pazienti mHSPC sono ADT, docetaxel e apalutamide, il costo totale nei 3 anni di trattamento è pari a € 585 milioni rispetto a un costo totale di € 594 milioni nello scenario con anche enzalutamide disponibile per il trattamento dei pazienti mHSPC.

Indipendentemente dallo scenario, l'acquisizione dei farmaci costituisce il maggior contributo alla spesa totale (circa l'80% della spesa). Nello scenario attuale, la spesa attribuibile all'acquisizione di apalutamide è pari complessivamente a circa € 339 milioni nei tre anni di analisi, mentre i costi di acquisizione di enzalutamide contribuiscono per

circa € 63 milioni alla spesa complessiva nei tre anni. Si noti quindi anche come, nello scenario in cui enzalutamide non è disponibile per il trattamento dei pazienti mHSPC, parte della spesa sia associata a questa molecola in quanto utilizzata nelle linee successive delle sequenze di trattamento. Nello scenario *con enzalutamide*, nei tre anni di analisi, i costi di acquisizione di apalutamide risultano pari a circa € 169 milioni (solo trattamento mHSPC) e i costi di acquisizione di enzalutamide pari a € 240 milioni, di cui € 177 milioni per il trattamento dei pazienti mHSPC. La riduzione dei costi di acquisizione di apalutamide e l'aumento di quelli relativi a enzalutamide è dovuta al fatto che si è assunto che apalutamide ed enzalutamide, essendo entrambe nuove terapie antiandrogene non steroidee, si dividano equamente il mercato.

Si attende quindi che l'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti mHSPC porti a un impatto netto cumulativo nei tre anni pari a € 8,9 milioni (+1,55%), passando da € 688.000 nel primo anno di trattamento a € 5,6 milioni nell'anno 3.

Le analisi di sensibilità univariate registrano l'impatto netto sul budget del SSN a seguito di variazioni dei parametri del modello. Le variabili che hanno il maggiore impatto sui risultati dell'analisi sono riportate in un diagramma a tornado (Fig. 1). Dall'analisi emerge che le durate di trattamento e la posologia delle nuove molecole (apalutamide ed enzalutamide) sono le variabili che determinano la maggiore sensibilità dei risultati.

In particolare, diminuendo o aumentando del 15% la posologia di enzalutamide, l'impatto sul budget varia rispettivamente tra € -17,8 milioni ed € +35,6 milioni, cosa che corrisponde al -3% e al +6% rispetto alla spesa totale sostenuta nello scenario attuale dal SSN.

Nelle analisi di scenario sono state considerate ipotesi alternative di suddivisione del mercato tra enzalutamide e apalutamide (60%-40% e 40%-60%) e dunque la conseguente proporzionale redistribuzione delle quote di mercato tra le sequenze di trattamento. I risultati dell'analisi evidenziano come variazioni nella distribuzione delle quote di mercato tra le nuove molecole abbiano un impatto sul budget del SSN pari complessivamente a +/-20% (Fig. 1).

Sono inoltre state considerate diverse ipotesi di sconto dei farmaci apalutamide ed enzalutamide (Tab. V) al fine di valutare l'impatto di eventuali sconti confidenziali concordati con AIFA (si noti che il valore puntuale dello sconto non è noto per la natura confidenziale dello stesso). Come atteso, si può notare che l'impatto di budget diminuisce all'aumentare dello sconto di enzalutamide e aumenta all'aumentare dello sconto di apalutamide. Nei casi in cui lo sconto è uguale fra enzalutamide e apalutamide (valori sulla diagonale della Tabella V), l'impatto di budget diminuisce di circa € 850.000 per ogni 10% di sconto aggiuntivo. Negli scenari in cui la differenza tra gli sconti di enzalutamide e apalutamide è del 10% (fascia immediatamente sotto o sopra la diagonale della Tabella V), l'impatto di budget non supera € 25,8 milioni e potrebbe arrivare a generare un risparmio di € 14,0 milioni. Scenari con differenze di sconto fra enzalutamide e apalutamide oltre il 20% non sono stati considerati in quanto ritenuti inverosimili.

TABELLA IV - Dettaglio della spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale: scenario senza (A) e con (B) enzalutamide e impatto (B-A)

SENZA ENZALUTAMIDE (A)				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale a tre anni
Totale senza enzalutamide	€ 45.019.058	€ 150.097.615	€ 389.899.253	€ 585.015.925
Acquisizione dei farmaci	€ 32.039.932	€ 118.352.364	€ 329.082.750	€ 479.475.045
<i>Enzalutamide</i>	€ 0	€ 4.640.636	€ 57.888.918	€ 62.529.554
<i>Apalutamide</i>	€ 26.226.320	€ 99.707.222	€ 212.658.802	€ 338.592.344
<i>Altri farmaci</i>	€ 5.813.612	€ 14.004.505	€ 58.535.030	€ 78.353.147
Somministrazione	€ 4.554.396	€ 4.744.146	€ 7.871.321	€ 17.169.862
Monitoraggio	€ 2.627.783	€ 8.334.608	€ 13.816.185	€ 24.778.577
Altri costi*	€ 5.796.946	€ 18.666.497	€ 39.128.997	€ 63.592.441
CON ENZALUTAMIDE (B)				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale a tre anni
Totale con enzalutamide	€ 45.707.526	€ 152.715.035	€ 395.481.771	€ 593.904.333
Acquisizione dei farmaci	€ 32.696.570	€ 120.848.772	€ 334.407.171	€ 487.952.514
<i>Enzalutamide</i>	€ 13.769.798	€ 56.990.656	€ 169.542.740	€ 240.303.195
<i>Apalutamide</i>	€ 13.113.160	€ 49.853.611	€ 106.329.401	€ 169.296.172
<i>Altri farmaci</i>	€ 5.813.612	€ 14.004.505	€ 58.535.030	€ 78.353.147
Somministrazione	€ 4.554.396	€ 4.744.146	€ 7.871.321	€ 17.169.862
Monitoraggio	€ 2.627.783	€ 8.334.608	€ 13.816.185	€ 24.778.577
Altri costi*	€ 5.828.777	€ 18.787.509	€ 39.387.094	€ 64.003.379
Differenza di budget (B-A)				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale a tre anni
Totale impatto € (%)	€ 688.469 (+1,53%)	€ 2.617.420 (+1,76%)	€ 5.582.519 (+1,47%)	€ 8.888.407 (+1,55%)
Acquisizione dei farmaci	€ 656.639	€ 2.496.409	€ 5.324.422	€ 8.477.469
<i>Enzalutamide</i>	€ 13.769.798	€ 52.350.020	€ 111.653.822	€ 177.773.641
<i>Apalutamide</i>	-€ 13.113.160	-€ 49.853.611	-€ 106.329.401	-€ 169.296.172
<i>Altri farmaci</i>	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Somministrazione	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Monitoraggio	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Altri costi*	€ 31.830	€ 121.011	€ 258.097	€ 410.938

*Sono inclusi costi riferiti a eventi avversi, trattamenti concomitanti ed eventi Skeletal-related.

Nota: Le somme potrebbero non essere precise a causa di arrotondamenti.

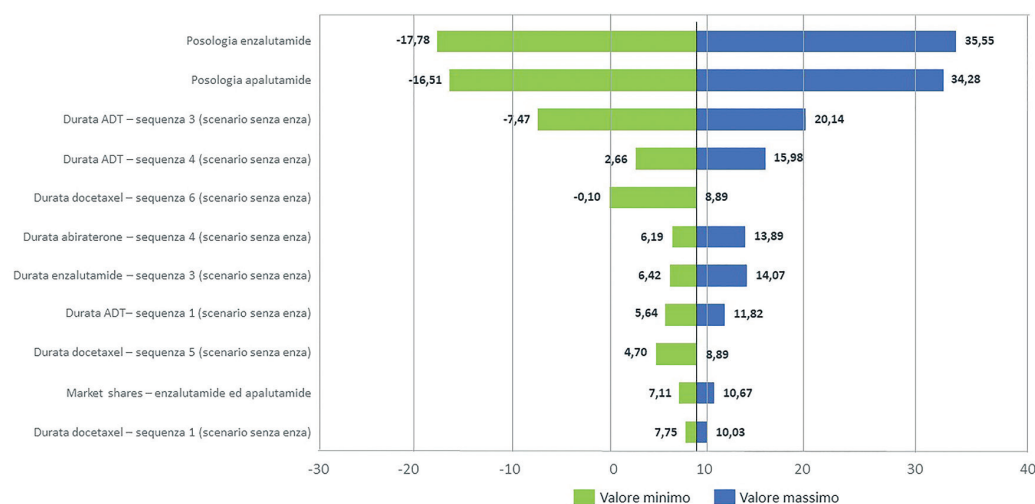


Fig. 1 - Analisi di sensibilità – Impatto netto di budget (in milioni di euro).

TABELLA V - Impatto di budget netto considerando possibili sconti dei trattamenti di nuova introduzione

		Sconto enzalutamide							
		Senza sconto	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%
Sconto apalutamide	Senza sconto	8,89 M€	-8,89 M€	-26,67 M€					
	10%	25,82 M€	8,04 M€	-9,75 M€	-27,51 M€				
	20%	42,75 M€	24,97 M€	7,19 M€	-10,58 M€	-28,36 M€			
	30%		41,90 M€	24,12 M€	6,35 M€	-11,43 M€	-29,21 M€		
	40%			41,05 M€	23,27 M€	5,50 M€	-12,28 M€	-30,06 M€	
	50%				40,20 M€	22,43 M€	4,65 M€	-13,13 M€	-30,91 M€
	60%					39,36 M€	21,58 M€	3,80 M€	-13,98 M€
	70%						38,51 M€	20,73 M€	2,95 M€

Discussione

Dall'analisi di impatto sul budget emerge che l'introduzione di enzalutamide tra le opzioni terapeutiche per il trattamento dei pazienti adulti con mHSPC determinerà un impatto netto sul budget del SSN italiano pari a € 688.000 e a € 2,6 ed € 5,6 milioni nel primo, nel secondo e nel terzo anno di analisi rispettivamente. L'impatto crescente negli anni di analisi riflette l'inserimento delle nuove coorti di pazienti e quindi l'aumento dei pazienti in trattamento, lungo l'orizzonte temporale considerato. Si attende inoltre che l'aumento dei costi dovuto all'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti mHSPC sarà, nel tempo, almeno in parte compensato da una riduzione dei costi nelle linee successive di trattamento. Si attende infatti che, con l'anticipazione dell'utilizzo di un farmaco ad alta efficacia, diminuirà l'utilizzo di enzalutamide nelle linee successive di terapia.

L'analisi qui descritta non è però priva di limitazioni associate sia alla qualità delle informazioni disponibili utilizzate per calibrare il modello che alle assunzioni considerate per semplificare la realtà.

In primo luogo, dati l'approccio per sequenze di trattamento, la recente rimborsabilità di apalutamide (maggio 2022 (11)) e la contestuale introduzione sul mercato di enzalutamide e apalutamide (maggio 2022 (11,13)), sono state necessarie diverse assunzioni relative alle quote di mercato. In particolare, le quote di mercato dei trattamenti sono state distribuite tra le varie sequenze attraverso un approccio matematico e la stima dei pazienti in trattamento con apalutamide (rimborsato a partire dal 2022) si basa su valutazioni relative al suo *place in therapy* rispetto alle altre alternative terapeutiche a oggi disponibili. Si attende un incremento dell'impatto sul budget qualora enzalutamide prendesse quote di mercato da sequenze terapeutiche con in prima linea un farmaco diverso da apalutamide.

Inoltre, il modello avrebbe beneficiato della validazione esterna delle frequenze relative alle varie sequenze di trattamento da parte di clinici italiani. Tuttavia, le analisi di scenario dove vengono esplorate distribuzioni di quote di mercato alternative mostrano come queste abbiano un impatto sul budget del SSN relativamente limitato.

In secondo luogo, l'approccio utilizzato non prende in considerazione la maggiore efficacia di enzalutamide e il suo impatto in termini di: 1) variazione della mortalità e conseguente impatto sulla popolazione nel corso del tempo; 2) costi della terapia; 3) riduzione dei costi di monitoraggio. Tuttavia, si attende che l'impatto sulla popolazione nel corso del tempo sia contenuto in quanto la mortalità dei pazienti mHSPC è generalmente bassa, come emerso dai risultati di efficacia degli studi clinici di fase III ARCHES ed ENZAMENT (14-16), in cui la sopravvivenza mediana dei pazienti non è stata raggiunta dopo 60 mesi (15) e la maggior parte dei pazienti mHSPC (circa l'80%) rimane in vita lungo un orizzonte temporale di 3 anni (16).

Inoltre, la maggiore efficacia in termini di *progression free survival* (PFS), che potrebbe comportare un tempo di trattamento maggiore e un conseguente aumento dei costi di terapia, non influenza nel modello il calcolo della stima dei costi di acquisizione dei farmaci in quanto è stato direttamente considerato il tempo mediano di trattamento di enzalutamide.

Infine, si attende che l'inclusione dei dati di efficacia nel modello possa avere un impatto sui costi di monitoraggio residuale visto il loro peso relativo sulla spesa totale (inferiore all'1% in entrambi gli scenari).

Infine, il presente studio non considera l'effetto del tetto di spesa complessivo di enzalutamide valido per tutte le indicazioni rimborsate (mHSPC, mCRPC e nmCRPC) (maggio 2022 (13)) introdotto con l'obiettivo di controllare la spesa della nuova molecola per il SSN. Il modello analizza infatti l'impatto finanziario per il SSN relativo all'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti mHSPC e non l'impatto complessivo associato all'introduzione della molecola. Nel modello vengono considerati i pazienti con mHSPC che poi progrediscono allo stato di mCRPC e sono quindi esclusi i pazienti nmCRPC e quelli che in prima diagnosi si trovano già nello stato di mCRPC. Alla stesura di questo articolo non esistono meccanismi di controllo della spesa, quali il tetto di molecola, per gli altri farmaci inclusi nell'analisi.

Nonostante queste limitazioni, le analisi di sensibilità mostrano come il fattore che determina la maggiore sensibilità dei risultati, rappresentato dalla posologia di

enzalutamide, abbia un impatto, in termini di variazione percentuale rispetto alla spesa totale per mHSPC, compreso tra il -3% e il +6% sui costi totali sostenuti attualmente dal SSN. Ciò dimostra, pertanto, la robustezza dei risultati del modello.

Questo studio rappresenta, al meglio della nostra conoscenza, la prima analisi di stima dell'impatto finanziario sul budget del Servizio Sanitario Nazionale italiano associato all'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti adulti con mHSPC.

Dai risultati emerge come, a fronte di un beneficio clinico dimostrato dagli studi clinici di fase III ARCHES ed ENZAMET (14-16) e da una recente *Network Meta-Analysis* (39), si abbia un aumento della spesa per il sistema sanitario contenuto (inferiore al 2%).

Conclusioni

Dall'analisi di budget impact emerge che la rimborsabilità in Italia di enzalutamide per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma alla prostata metastatico ormono-sensibile comporterà un incremento relativamente esiguo della spesa sanitaria, che non compromette la sostenibilità del Sistema Sanitario italiano. La dimostrata efficacia della nuova molecola in termini di sopravvivenza, progressione della malattia e profilo di tollerabilità in grado di preservare la qualità della vita dei pazienti porta quindi a leggere la maggiore spesa come un investimento in termini di salute.

Acknowledgements

Gli Autori ringraziano Alessandra Di Costanzo, di IQVIA, che ha contribuito alla stesura di questo articolo.

Disclosures

Conflict of interest: FF, during the preparation of this article was an employee of IQVIA Italia, who receives honoraria for professional services from several pharma companies. PDR is an employee of Astellas Pharma S.p.A. Italia.
Financial support: This study was supported by an unrestricted grant by Astellas Pharma S.p.A. Italia.

Bibliografia

1. AIOM: Linee guida del Carcinoma della Prostata. 2021. [Online](#) (Accessed October 2022)
2. AIRTUM: I numeri del cancro in Italia. 2020. [Online](#) (Accessed October 2022)
3. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology*. 2000;55(3):323-327. [CrossRef PubMed](#)
4. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(7):625-633. [CrossRef PubMed](#)
5. Iacovelli R, Ciccarese C, Mosillo C, et al. Comparison Between Prognostic Classifications in De Novo Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. *Target Oncol*. 2018;13(5):649-655. [CrossRef PubMed](#)
6. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al; GETUG. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256-262. [CrossRef PubMed](#)
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-746. [CrossRef PubMed](#)
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-1177. [CrossRef PubMed](#)
9. Aly M, Leval A, Schain F, et al. Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: a population-based observational study in Sweden. *Scand J Urol*. 2020;54(2):115-121. [CrossRef PubMed](#)
10. Chen J, Ni Y, Sun G, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:519388. [CrossRef PubMed](#)
11. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU n.115 del 18-5-2022. [Online](#) (Accessed October 2022)
12. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU n.248 del 16-10-2021. [Online](#) (Accessed October 2022)
13. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU n.128 del 3-6-2022. [Online](#) (Accessed October 2022)
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-2986. [CrossRef PubMed](#)
15. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1616-1622. [CrossRef PubMed](#)
16. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-131. [CrossRef PubMed](#)
17. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-1134. [CrossRef PubMed](#)
18. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana GU n.272 del 31-10-2020. [Online](#) (Accessed March 2023)
19. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Cabazitaxel. [Online](#) (Accessed October 2022)
20. Kerney, data on file. 2020.
21. Beca J, Majeed H, Chan KKW, Hotte SJ, Loblaw A, Hoch JS. Cost-effectiveness of docetaxel in high-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2019;13(12):396-40. [CrossRef](#)
22. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. [CrossRef PubMed](#)
23. AIFA. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019. [CrossRef](#) (Accessed October 2022)
24. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Xtandi. [Online](#) (Accessed October 2022)



25. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Docetaxel. [Online](#) (Accessed October 2022)
26. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Abiraterone. [Online](#) (Accessed October 2022)
27. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Apalutamide. [Online](#). (Accessed October 2022)
28. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54. [CrossRef PubMed](#)
29. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. [CrossRef PubMed](#)
30. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-1512. [CrossRef PubMed](#)
31. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24. [CrossRef PubMed](#)
32. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, et al. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):130. [CrossRef PubMed](#)
33. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe Ospedaliere. [Online](#) (Accessed October 2022)
34. Hechmati G, Cure S, Gouépo A, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691-700. [CrossRef PubMed](#)
35. 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](#)
36. Vouk K, Benter U, Amonkar MM, et al. Cost and economic burden of adverse events associated with metastatic melanoma treatments in five countries. *J Med Econ*. 2016;19(9):900-912. [CrossRef PubMed](#)
37. Sferrazza A, Nicolotti N, Thiene DD, Veneziano MA, Capri S, de Waure C, et al. L'osteoporosi in Italia: risorse utilizzate dal SSN e relativi costi. *Italian Journal of Public Health*. 2011;8 (Suppl.2):23-24.
38. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe Ambulatoriali. [CrossRef](#) (Accessed October 2022)
39. Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(3):365-372. [CrossRef PubMed](#)
40. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco dei farmaci in classe A. [Online](#) (Accessed October 2022)
41. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ranitidina. [Online](#) (Accessed October 2022)
42. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ondansteron. [Online](#) (Accessed October 2022)
43. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Filgrastim. [Online](#) (Accessed October 2022)
44. IQVIA sales data. Data on file. 2021.
45. Chini F, Farchi S, Camilloni L, Giarrizzo ML, Giorgi Rossi P. Health care costs and functional outcomes of road traffic injuries in the Lazio region of Italy. *Int J Inj Contr Saf Promot*. 2016;23(2):145-154. [CrossRef PubMed](#)
46. MEF. Retribuzioni medie pro-capite medici 2016 Conto Annuale [Internet]. [Online](#) (Accessed October 2022)
47. ARAN. Contratto Collettivo nazionale di Lavoro del comparto SANITA'. Triennio 2016-2018 CCNL comparto Sanità. [Online](#) (Accessed October 2022)

Prezzo e rimborso dei farmaci in caso di estensione delle indicazioni: i risultati di una survey sui soci di ISPOR Italy Rome Chapter

Eugenio Di Brino¹, Claudio Jommi²

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

²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

Price and reimbursement of medicines when new indications are approved: the results of a survey on ISPOR Italy Rome Chapter members

Multi-indication pricing models for medicines and some international impact evidence are available in the literature. Data on the Italian context are more limited. This paper illustrates the results of a study aimed at gathering the opinion on this topic of experts, members of the ISPOR Italy Rome Chapter.

The opinion was collected through a structured questionnaire, validated by two potential responders, and administered online in the period October/July 2022.

There were 45 responders (20% of the members); 67% of responders work in pharmaceutical companies and 13% in consultancy firms. The remainder belongs to regulators/payers and universities.

The survey highlighted a preference for (i) non-automatic models, as automatic approaches are mainly based on price cuts/discount increases in relation to an increase in volumes, (ii) an “indication-based-pricing” model (where prices are differentiated by indication through discounts/risk sharing agreements), since it is more consistent with a value-based approach, even if more complex to manage, (iii) a mix of discounts/agreements according to existing evidence.

The opinion collected is consistent with the opinions available in the literature, but not consistent with the Italian trend, where, compared to the past, a blended approach is prevailing. A blended pricing envisages a renegotiation of the single price for all indications, essentially based on a change in the discount. Our hope is that in the future the experts’ opinion will be taken into consideration and that a targeted indication-based-pricing will be adopted again.

Keywords: Indication, Italy, Medicines, Pricing

Introduzione

La versatilità dei farmaci è aumentata nel tempo e sono sempre più numerosi i casi di estensione di indicazione e, conseguentemente, di farmaci approvati per diverse indicazioni (1). L’accesso a nuove indicazioni per i farmaci richiede che vengano affrontate tre problematiche: l’opportunità di differenziare le condizioni di accesso, in relazione al valore

che il farmaco ha per ogni indicazione, la necessità, avvertita soprattutto dai soggetti pagatori, di ridurre i prezzi (o di aumentare gli sconti) per effetto dell’incremento della popolazione target e l’impatto che la rinegoziazione dei prezzi ha sul mercato relativo alle indicazioni già approvate.

La letteratura ha analizzato i modelli presenti nella pratica regolatoria/commerciale (2), rappresentati da:

- *brand* (e conseguente prezzo) differenziato per indicazione (modello “*brand*”);
- prezzo unico e sconti e/o *Managed Entry Agreement* (MEA) differenziati per indicazione (modello “prezzo effettivo differente per indicazione” o “*Indication-Based Pricing*”, “IBP”);
- prezzo unico come media dei prezzi per indicazione (modello “*blended price*”).

Recentemente è stato pubblicato un *Expert Consensus Report* dall’*Office of Health Economics* (3). In tale documento,

Received: January 15, 2023

Accepted: April 25, 2023

Published online: May 2, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale
Largo Guido Donegani 2
28100 Novara - Italy
claudio.jommi@uniupo.it



considerando le (scarse) evidenze di letteratura sull'impatto di tali modelli e le opinioni di esperti, si è in generale raccomandato un approccio flessibile alla negoziazione dei prezzi in caso di estensione di indicazione e che riconosca comunque il valore del farmaco per l'indicazione approvata. Questo produrrebbe un più rapido e diffuso accesso dei pazienti ai farmaci e incentiverebbe lo sviluppo di soluzioni terapeutiche innovative.

A un'analoga conclusione è giunta una recente revisione sistematica di letteratura (1). Tale revisione, oltre a ribadire la scarsità di dati di impatto, sottolinea come un approccio IBP abbia il vantaggio:

- di rendere coerente il prezzo con il valore del farmaco nell'indicazione specifica in cui è utilizzato;
- di dare segnali alle imprese sul riconoscimento del valore, indirizzandole a investire per produrre valore e ottimizzando quindi gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S);
- di favorire l'accesso dei pazienti ai trattamenti.

L'approccio IBP richiede però la presenza di sistemi adeguati di raccolta dati (*in primis* di tracciatura dell'utilizzo dei farmaci per indicazione) e può generare, a seconda della complessità degli accordi per indicazione, un carico amministrativo importante.

La stessa revisione sistematica evidenzia come l'approccio *blended price* risulti quello più utilizzato a livello internazionale, seguito dall'IBP, basato in gran parte su sconti confidenziali differenziati per indicazione, mentre il modello *brand* risulta poco diffuso, anche se formalmente possibile in tutti e cinque i principali Paesi Europei. La prevalenza del modello *blended price* su IBP è probabilmente motivata dalla maggiore facilità di applicazione. Nell'ambito degli approcci IBP è maggiore la frequenza di sconti per indicazione rispetto a MEA più complessi e ciò è giustificato da un generale ripensamento critico dei MEA, soprattutto *outcome-based* (4). Due recenti contributi, partendo da tali valutazioni critiche, hanno suggerito dei modelli che possono, almeno parzialmente, superare le problematiche degli accordi *outcome-based*, salvaguardando il loro obiettivo, che è quello di condivisione del rischio di impatto non favorevole dei farmaci e di raccolta di dati *real-world* (5,6).

D'altra parte con un approccio *blended* si rinuncia a determinare un prezzo effettivo sulla base del valore presunto del farmaco per indicazione. Inoltre si tende a ponderare artificialmente il valore per indicazione con il numero di pazienti in trattamento (logica di impatto sul *budget*). Peraltro, mentre, per le indicazioni già approvate, la popolazione target è nota, per la nuova indicazione i pazienti in trattamento vengono stimati sulla base delle quote di mercato presunte. L'approccio *blended* si basa poi di fatto su una rinegoziazione dei prezzi o degli sconti. Nel caso di prezzi o sconti trasparenti, questo comporterebbe un rischio di mancato lancio dell'estensione di indicazione nei paesi caratterizzati da politiche di *pricing* ispirate in prevalenza a logiche finanziarie e sarebbe, quindi, complesso da applicare (7).

Le evidenze di impatto di estensioni di indicazioni si sono arricchite grazie alla pubblicazione di una recente analisi sulle nuove indicazioni (100), approvate tra il 2009 e il 2019, di 25 farmaci oncologici in sette paesi (Australia, Canada, Francia, Germania, Inghilterra, Scozia e USA) (8). L'analisi evidenzia come le nuove indicazioni presentino:

- un impatto incrementale sulla salute minore, impatto espresso come differenziale, rispetto alle eventuali alternative terapeutiche, di sopravvivenza e *Quality Adjusted Life Years saved (QALYs)*;
- un target di popolazione più ampio;
- una maggiore frequenza di raccomandazioni negative o restrittive sul rimborso e di accordi di rimborso condizionato.

Lo stesso studio mostra come i prezzi pubblici (non sono disponibili i prezzi effettivi di cessione) siano stati ridotti in Francia e in Germania e aumentati negli Stati Uniti a seguito dell'estensione di indicazione.

Il contesto italiano è attualmente caratterizzato:

- dalla necessità per le imprese di sottomettere un dossier completo per la negoziazione di P&R: l'estensione di indicazione è equiparata a un nuovo farmaco lanciato sul mercato;
- da una tradizione storica di uso di sconti differenziati/MEA per indicazione approvata, grazie anche alla possibilità di tracciare l'uso dei farmaci per indicazione attraverso i registri farmaci, tradizione già evidenziata dalla revisione di Preckler ed Espín (1);
- dalla più recente prevalenza di un approccio *blended price* sullo sconto, ovvero di rinegoziazione dello sconto (confidenziale) per tutte le indicazioni approvate;
- dall'applicazione, anche se non sistematica, dell'aumento dello sconto per effetto dell'estensione della popolazione target (*trade-off* prezzi/volumi).

Di recente pubblicazione è un Documento di Discussione prodotto da un gruppo di lavoro italiano (9). È emersa una sostanziale preferenza per l'uso di sconti e MEA come strumenti di gestione di prezzi differenti per indicazione rispetto al modello *blended price*, per le motivazioni già sopra specificate. Il modello di IBP produce una maggiore aderenza del prezzo al valore per indicazione; evita il rischio di mancato lancio per la nuova indicazione, generato da una riduzione complessiva dei prezzi effettivi per tutte le indicazioni; non richiede che venga individuato un sistema di ponderazione che spesso fa riferimento alla dimensione della popolazione target, che è stimata per la nuova indicazione.

Dalla letteratura e dal Documento di Discussione di cui *sopra* emerge un'incoerenza tra una preferenza per il modello IBP e un approccio sempre più prevalente ispirato alla logica *blended*, nonché un gap informativo sull'impatto delle estensioni di indicazioni sulla negoziazione di P&R in Italia.

Nel 2022 è stato costituito un gruppo di lavoro, nell'ambito dell'ISPOR Italy Rome Chapter (cfr. Sezione Ringraziamenti), finalizzato:

- ad ampliare la raccolta di opinioni sui diversi modelli di pricing in caso di estensione di indicazione;
- a produrre evidenze di impatto dell'estensione di indicazione sul processo negoziale (tempi) e sugli esiti (prezzo effettivo di cessione);
- a proporre un modello strutturato di *blended pricing* per l'Italia, nel caso in cui l'approccio *blended* dovesse prevalere anche in futuro.

Il presente contributo illustra i risultati relativi al primo punto.

Metodo

L'opinione di esperti è stata raccolta tramite un questionario strutturato, con una prevalenza di domande che impongono un *ranking* delle preferenze su soluzioni alternative. Il questionario è stato predisposto dagli Autori del presente paper e validato dal gruppo di lavoro ISPOR Italy Rome Chapter e da due potenziali *responder*. Il questionario è stato somministrato *online*, tramite piattaforma Survio (<https://www.survio.com/survey/d/isor0922>) con tre round di *recall* nel periodo luglio/ottobre 2022. In Allegato 1 (Materiale Supplementare - Allegato 1) è riportato il testo del questionario.

Le domande proposte possono essere raggruppate in quattro macro-settori:

- quando è opportuna una rinegoziazione del prezzo (e/o dello sconto sul prezzo) e delle condizioni di accesso in presenza di estensione di indicazioni?
- È auspicabile un processo automatico di rinegoziazione del prezzo basato sull'aumento della popolazione target?
- Se un approccio automatico non è auspicabile, quale modello (*blended price* o IBP) è preferibile e come dovrebbe essere declinato?
- Quali variabili sono più rilevanti nella rinegoziazione dei prezzi e/o dello sconto?

L'invito alla partecipazione alla survey è stato trasmesso a tutti i soci di ISPOR Italy Rome Chapter e 229 hanno visitato il sito con questionario. I soci di ISPOR Italy Rome Chapter provengono da organizzazioni che svolgono attività di regolazione/valutazione dei farmaci ai fini dell'accesso, dall'industria e dal mondo della ricerca e della consulenza.

Risultati

Le risposte alla survey sono state 45 su 229 (20%) soci che hanno visitato il questionario. Il profilo dei rispondenti ha visto una maggiore partecipazione da parte di soci provenienti da imprese farmaceutiche (67%), seguiti da esperti del mondo della consulenza (13%), da soggetti pubblici (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA, e Regioni) (11%) e dall'Università (9%). Le funzioni aziendali più rappresentate sono quelle di Market Access, Prezzo e Rimborso, Health Economics & Outcome Research.

Con riferimento al primo argomento (quando è opportuna una rinegoziazione del prezzo e/o dello sconto sul prezzo e delle condizioni di accesso in presenza di estensione di indicazioni?), per il 36% dei *responder* il prezzo (e/o lo sconto sul prezzo) deve essere rinegoziato sempre e per il 16% in tutti i casi con l'eccezione dell'estensione di indicazione alla popolazione pediatrica. Per il 44% sarebbe opportuno prioritizzare la rinegoziazione ai casi di estensione importante della popolazione target e di differenziale rilevante del valore nella nuova indicazione approvata (Fig. 1).

La maggior parte dei rispondenti (69%) ritiene che le altre condizioni di accesso (registri, accordi di rimborso condizionato, centri e specialisti autorizzati alla prescrizione, ecc.) vadano rinegoziate, soprattutto se la nuova indicazione si riferisce ad aree terapeutiche diverse e se cambiano i prescrittori (Fig. 2).

Entrando nel merito della seconda area di analisi (è auspicabile un processo automatico di rinegoziazione del prezzo basato sull'aumento della popolazione target?), la maggior parte dei *responder* non è favorevole a tagli prezzo (e/o incremento sconti) automatici in caso di estensione di indicazione, soprattutto se ciò viene applicato a tutto il portafoglio indicazioni (63% nel caso di automatismi per la sola nuova indicazione e applicabile, quindi, solo con un modello di IBP; 94%

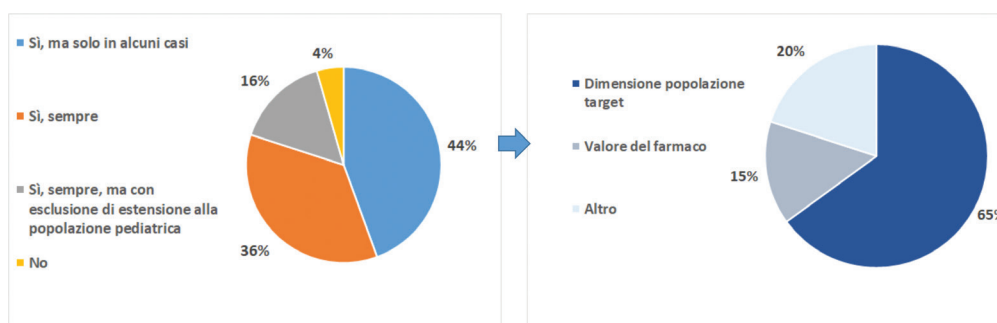


Fig. 1 - Necessità di rinegoziare il prezzo in caso di estensione dell'indicazione.

Fonte: Nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022.

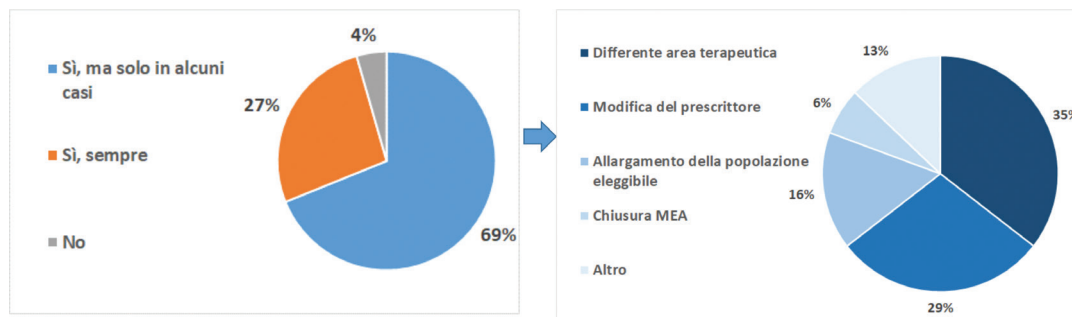


Fig. 2 - Necessità di rinegoziare le condizioni di accesso diverse da prezzo e sconto in caso di estensione dell'indicazione. Fonte: Nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022.

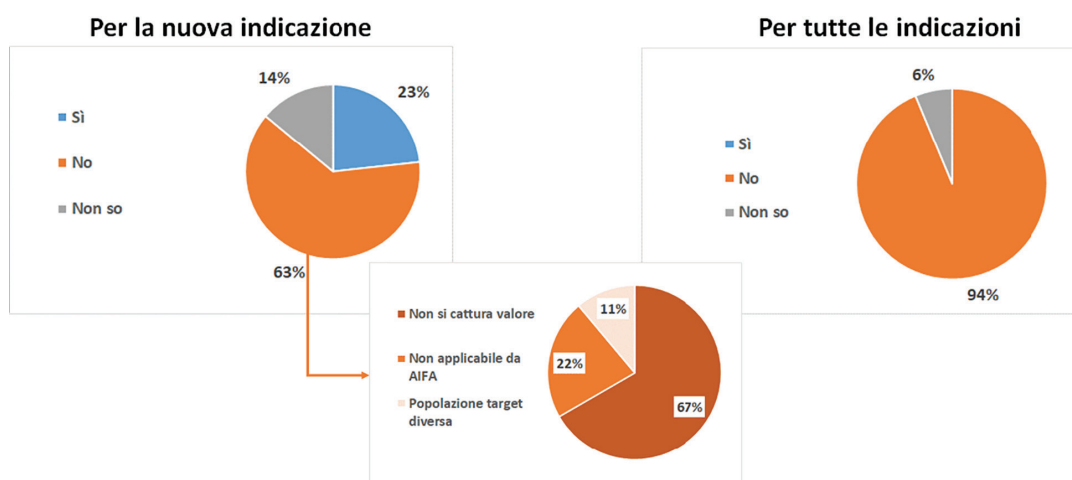


Fig. 3 - Opinione dei responders su taglio automatico dei prezzi (e/o aumento automatico degli sconti) in caso di estensione delle indicazioni. Fonte: Nostra elaborazione dati survey Ispor Italy Rome Chapter, 2022.

dei responder in caso di applicazione a tutte le indicazioni approvate per il farmaco). Con un approccio di taglio prezzi automatico verrebbe trascurato il valore del farmaco nella nuova indicazione e sarebbe necessario, pur in presenza di automatismi, prevedere *ex ante* dei complessi meccanismi di taglio prezzi/aumento sconti per fasce di estensione della popolazione target (Fig. 3).

Rispetto ai modelli di *pricing* non automatici (se un approccio automatico non è auspicabile, quale modello, *blended price* o IBP, è preferibile e come dovrebbe essere declinato?), i responder hanno espresso una chiara preferenza per l'IBP rispetto al *blended price* (37% contro il 12%), anche se il 51% ritiene più corretto ricorrere a un approccio misto. Per approccio misto si è inteso un approccio che adotta, a seconda delle esigenze, l'uno o l'altro modello o che combina i due modelli, prevedendo una revisione dei prezzi per tutte le indicazioni, ma mantenendo un prezzo effettivo diverso per indicazione. Sono diverse le motivazioni per cui un approccio IBP è preferito, confermando quanto espresso dalla letteratura sul tema. Tale approccio consente un migliore riconoscimento del valore per indicazione e una maggiore coerenza tra prezzo e valore, mentre la maggiore

semplicità rappresenta l'aspetto più citato a favore di un approccio *blended price* (Fig. 4).

Con riferimento all'approccio IBP, è stato chiesto ai responder di esprimere un'opinione sull'uso di sconti o MEA differenziati per indicazione. Il 70% non ha dato una chiara indicazione di preferenza, specificando che sarebbe preferibile un approccio misto. Il 26% ha espresso una preferenza per i MEA e il 5% per lo sconto. Ai primi si riconosce il merito di affrontare in modo flessibile l'accesso al farmaco e di "assicurare" il pagatore sull'incertezza sull'esito clinico e/o economico e allo sconto il vantaggio di essere una soluzione più semplice da gestire.

Rispetto invece al modello *blended price*, è stato chiesto ai responder di esprimere un'opinione sul criterio di ponderazione delle indicazioni. La dimensione del valore terapeutico aggiunto è il criterio auspicato dal 65% dei responder, in quanto considerato più ancorato al valore (pari/diverso peso per pari/diverso valore). Il 33% ritiene preferibile la dimensione della popolazione target come fattore di ponderazione, in quanto più coerente con un approccio di impatto sulla spesa. Il rimanente 2% si è espresso a favore dell'utilizzo della gravità della patologia come criterio di ponderazione.



sul tema della rinegoziazione delle condizioni di accesso e in particolare del prezzo, in occasione di estensione delle indicazioni di un farmaco. La survey è stata condotta in un contesto caratterizzato da una chiara tendenza all'uso diffuso a livello internazionale di un approccio *blended*, con rinegoziazione del prezzo o dello sconto per tutte le indicazioni terapeutiche. Anche l'Italia è passata da un modello, riconosciuto come uno dei pochi a livello internazionale, di IBP basato su sconti e/o MEA differenziati per indicazione, a uno basato sul modello *blended*, con una prevalenza di sconto rinegoziato per tutte le indicazioni rispetto ai MEA (soprattutto *outcome-based*).

La survey ha indicato chiaramente come siano auspicabili un ribilanciamento a favore di un IBP, usato ovviamente laddove è opportuno farlo (sostanziale differenza del valore nelle diverse indicazioni), e un recupero dei MEA oltre che dello sconto come strumenti di differenziazione dei prezzi effettivi di cessione per indicazione, laddove si riscontra l'utilità di agganciare al contratto di accesso una raccolta dati per rispondere all'incertezza delle evidenze al lancio del prodotto sul mercato. Il rischio di un modello di tipo *blended* è che, in assenza di un approccio strutturato e che si richiami almeno in parte alla logica del prezzo commisurato al valore del farmaco (nella nuova indicazione e nelle indicazioni già lanciate sul mercato nel caso tale valore sia variato nel tempo), il prezzo sia rinegoziato solo o in prevalenza sulla base dell'incremento dei volumi attesi di vendita e che alteri le condizioni concorrenziali nelle indicazioni già approvate.

I principali limiti dell'analisi sono il basso tasso di risposta rispetto al target (solo il 20% dei potenziali *responder* ha risposto al questionario) e un'incidenza elevata di *responder* appartenenti all'industria (67%) e alla consulenza (13%). Ciò ha impedito di effettuare una sensata sottoanalisi per tipologia di *responder* e riduce il potenziale di rappresentatività del campione.

Malgrado ciò, le indicazioni della survey sono chiare e l'auspicio è che possano essere considerate in futuro. L'Italia ha il vantaggio di registri che consentono di tracciare l'uso dei farmaci per indicazione e, diversamente da altri paesi, ha la possibilità di applicare nuovamente un approccio di IBP. La complessità di tale approccio richiede che venga prioritizzato il suo utilizzo, vale a dire quando è sostanzialmente diverso il valore relativo del farmaco per indicazione rimborsata.

Ringraziamenti

Questo articolo è parte di un più ampio progetto di ricerca condotto nel 2022 da un Gruppo di Lavoro di ISPOR Italy Rome Chapter. Il gruppo di lavoro è formato, oltre che da Claudio Jommi (Università del Piemonte Orientale) e da Eugenio Di Brino (Università Cattolica), da Mario Calandriello (MSD), Carlotta Galeone (Università degli Studi di Milano,

Bicocca), Adrian Hegenbarth, Lavinia Narici, Francesca Patarinello (AstraZeneca), Francesco Saverio Mennini (Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"), Stefania Pulimeno (Teva), Elvio Rossini e Chiara Lucchetti (MA Provider), Marco Ratti e Luca Polastri (Kyowa Kirin) e Riccardo Samele e Luigi Zarrelli (GlaxoSmithKline). L'attività di ricerca è stata coordinata da Claudio Jommi.

Si ringrazia Mirella Mastrantonio (3P Solutions) per il supporto nella gestione del questionario per la survey e tutti i *responder* alla survey.

Disclosures

Conflict of interest: CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Gilead, Incyte, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, outside the submitted work. EDB declares no conflict of interest. Financial support: The Authors and the study group received no financial support for this article. ISPOR Italy Rome Chapter provided financial support for article processing charges.

Bibliografia

1. Preckler V, Espín J. The Role of Indication-Based Pricing in Future Pricing and Reimbursement Policies: A Systematic Review. *Value Health*. 2022;25(4):666-675. [CrossRef PubMed](#)
2. Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Segú-Tolsa JL, Traperó-Bertran M. Price Models for Multi-indication Drugs: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020;18(1):47-56. [Cross-Ref PubMed](#)
3. Cole A, Neri M, Cookson G. Payment Models for Multi-Indication Therapies. [Online](#). (Accessed July 2022).
4. Antonanzas F, Juárez-Castelló C, Lorente R, Rodríguez-Ibeas R. The Use of Risk-Sharing Contracts in Healthcare: Theoretical and Empirical Assessments. *PharmacoEconomics*. 2019;37(12):1469-1483. [CrossRef PubMed](#)
5. Whittal A, Jommi C, De Pouvourville G, et al. Facilitating More Efficient Negotiations for Innovative Therapies: A Value-Based Negotiation Framework - Corrigendum. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(1):e43. [CrossRef PubMed](#)
6. Xoxi E, Rumi F, Kanavos P, et al. A Proposal for Value-Based Managed Entry Agreements in an Environment of Technological Change and Economic Challenge for Publicly Funded Healthcare Systems. *Front Med Technol*. 2022;4:888404. [Cross-Ref PubMed](#)
7. Riccaboni M, Swoboda T, Van Dyck W. Pharmaceutical net price transparency across european markets: insights from a multi-agent simulation model. *Health Policy*. 2022;126(6):534-540. [CrossRef PubMed](#)
8. Michaeli DT, Mills M, Kanavos P. Value and Price of Multi-indication Cancer Drugs in the USA, Germany, France, England, Canada, Australia, and Scotland. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022;20(5):757-768. [CrossRef PubMed](#)
9. Pani L, Cicchetti A, De Luca A, et al. Pricing for multi-indication medicines: a discussion with Italian experts. *Pharmadvance* 2022; 4 (2): 163-170. [Online](#). (Accessed July 2022).

COVID-19 impact on the decision process of the Italian Medicine Agency: a quantitative assessment

Beatrice Canali¹, Laura Candelora¹, Francesca Fiorentino¹, Tom Halmos², Paola La Malfa¹, Francesca Massara¹, Chiara Vassallo¹, Duccio Urbinati¹

¹Real World Solutions, IQVIA Solutions S.r.l., Milano - Italy

²IQVIA-X, IQVIA L.t.d., London - UK

ABSTRACT

Background: Since the COVID-19 pandemic has placed more attention on drugs' approval process and the importance of rapid decision-making in the healthcare sector, it is crucial to assess how time to market (TTM) of drugs varied.

Objective: To estimate the impact of the COVID-19 pandemic on TTM of drugs in Italy.

Methods: An IQVIA database was used to retrieve information on drugs that obtained positive opinion from the Committee for Medicinal Products for Human Use between January 2015 and December 2021. The available observations were divided into three groups (Pre COVID, Partially COVID, and Fully COVID) according to the timing of their negotiation process. Differences in average TTM among the three groups were analyzed in three steps: (1) descriptive statistics; (2) univariate analysis; (3) multivariate analysis, using a matching estimator.

Results: A total of 363 unique combinations of molecule and indication met the inclusion criteria: 174 in the Pre COVID group, 69 in the Partially COVID group, and 123 in the Fully COVID group. Descriptive statistics and univariate analysis found a statistically significant difference in TTM among the three periods, with average TTM increasing during the pandemic (+136 days, $p = 0.00$) and then decreasing afterward (-23 days, $p = 0.09$). In the matching analysis, results for the Partially COVID period were confirmed (+108 days, $p = 0.00$) while results for the Fully COVID period lost significance but maintained a negative sign.

Conclusions: The results suggest that after an adjustment phase in the Partially COVID period, a return to the *status quo* was reached.

Keywords: COVID-19, Drugs, Italy, Price and reimbursement, Time to market

Introduction

In Italy, for drugs approved at the European level through centralized procedure by the European Medicine Agency (EMA), reimbursement eligibility and/or prices are defined at the national level. In particular, prices and coverage of new pharmaceutical technologies are decided through negotiations between the Italian Medicines Agency (*Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA) and the Market Authorization Holder (MAH) that must submit a price and reimbursement (P&R) dossier (1).

The request can be submitted after the publication of the European Commission (EC) decision in the Union Register of medicinal products for human use, following the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) positive opinion. For orphan drugs, drugs with exceptional therapeutic relevance, and drugs that can be used only in hospital settings, the request can be submitted to AIFA immediately after the CHMP positive opinion. After an administrative check and a preliminary assessment, the P&R dossiers are evaluated by the Technical Scientific Commission (*Commissione Tecnico Scientifica*, CTS) and thereafter by the Prices and Reimbursement Committee (*Comitato Prezzi e Rimborso*, CPR) (2).

The CTS evaluates medicinal products from a clinical point of view: it establishes the treatment place in therapy, identifies the comparators and evaluates, when the MAH submits a request, if a product is innovative according to AIFA criteria (unmet therapeutic need, therapeutic added value, and quality of evidence) (3). The same commission establishes whether a medicinal product will be reimbursed by the Italian National Healthcare Service (NHS) and the class of reimbursement (class A, H, or C when not reimbursed). Afterward, if the CTS gives a positive opinion on the reimbursement of the

Received: January 5, 2023

Accepted: April 4, 2023

Published online: May 31, 2023

Corresponding author:

Beatrice Canali

Real World Solutions, IQVIA Solutions S.r.l. - Italy

Via Fabio Filzi 29, 20124, Milano (MI)

beatrice.canali@iqvia.com



product, the CPR carries out the activity of negotiation with pharmaceutical companies for setting the price and other conditions (managed entry agreements [MEAs], confidential discounts) for medicinal products reimbursed by the NHS (class A or H). In case of unreimbursed drugs (class C), the MAH will communicate their price to AIFA. The CPR examines the submissions considering the CTS' assessments, compares the treatment cost with other therapeutic alternatives, and assesses the drugs' potential market share uptake in the upcoming years, as well as its market value in other European countries (2). The national process ends with the validation of the agreement between AIFA and the MAH by the Board of Directors and the publication of the P&R resolution in the Italian Official Journal (4). Except for drugs recognized as innovative (5), additional approval steps are required to gain access at the regional level.

EMA authorized drugs, awaiting AIFA P&R assessment, are temporarily classified in "class C non-negotiated" (Cnn), meaning they can be commercialized without being reimbursed by the Italian NHS (6). Since this process is fully independent from the P&R procedure and the commercialization in Cnn class is a company's choice, these drugs are usually not included in any consideration about time to availability or time to market (TTM), which considers the end of the P&R process.

In the period 2016-2019, Italian time to availability, defined as the number of days from European market authorization to reimbursement in the member state, was below the European average (418 days vs. 506 days) and the rate of availability, defined as the number of medicines available to patients with respect to the number of medicines approved by EMA, was among the highest (75%) of all member states (7). Still, time to availability varies significantly, reaching a maximum over 3 years, and overall increased in the last years (7).

Since 2020, with the outbreak of the COVID-19 pandemic, more attention was placed on the drugs' approval process and the awareness on the relevance of rapid decision-making within the healthcare framework increased.

This study builds on existing evidence published by the same coauthors in abstract form (8) and aims at assessing the impact that COVID may have had on the reimbursement and negotiation process of drugs in Italy in terms of TTM, defined as the number of days between the beginning of the drug's P&R dossier evaluation by the CTS and the day of the publication of the P&R resolution in the Italian Official Journal.

Methods

Data

To evaluate patient access during the COVID-19 period, data were collected from an IQVIA proprietary database on Italian negotiation dynamics. The database was updated with respect to the previous study (8) and includes all the new active substances receiving a CHMP positive opinion from January 2015 to December 2021, comprehensive of all further extensions of therapeutic indications, new pack sizes, and reimbursement conditions' renegotiation.

For each drug pack the database collects information on over 100 variables that can be clustered in three groups, namely drug and disease, process, and outcome:

- Drug and disease variables refer to drug brand, molecule and company, therapeutic area, number of indications in Italy and Europe, drug use in terms of line of treatment and combinations, orphan drug designation, population size and median progression-free survival (PFS) (only available for oncological and onco-hematological drugs in the database);
- Process variables include dates of CHMP opinion, EMA authorization, CTS and CPR start and end, P&R resolution publication on the Italian Official Journal; moreover, they include details on innovativeness, inclusion in the list ex law 648/1996, activation of compassionate use program, and 5% AIFA fund;
- Negotiation outcome variables collect information on number of milligrams and units per pack, administration mode, official price, reimbursement class, lawful and confidential discount, presence of AIFA monitoring registry and of MEAs, prescription rules, and first regional sell-out date.

Data were gathered from the EMA website, the reports of the CTS and CPR meetings, the analysis of the administrative acts of marketing authorization and reimbursement published in the Italian Official Journals, relevant literature, and IQVIA proprietary sales data.

For this analysis we were interested in the TTM for each indication of a drug that completed the Italian negotiation pathway. Duplicates in terms of pack or formulation changes, price renegotiations and drugs not negotiated (class Cnn) were excluded from the analysis; therefore, each observation of the analyzed database corresponds to a unique combination of molecule and indication. Given the exceptional circumstances of the pandemic, vaccines were also excluded from the analysis.

To assess the impact of COVID-19 on TTM of a drug, we defined three different periods, based on the beginning of the drug's negotiation pathway (identified with the first CTS evaluation), end of the negotiation pathway (identified with the P&R resolution publication on the Italian Official Journal), and the beginning of the COVID-19 pandemic (identified with March 2020).

Each observation was assigned to:

- the "Pre COVID" period, when the negotiation pathway finished before the beginning of the pandemic;
- the "Partially COVID" period, when the negotiation pathway started before the beginning of the pandemic and finished during the COVID period;
- the "Fully COVID" period, when the negotiation pathway started after the beginning of the pandemic.

In Figure 1 an illustrative example of the identified periods is reported.



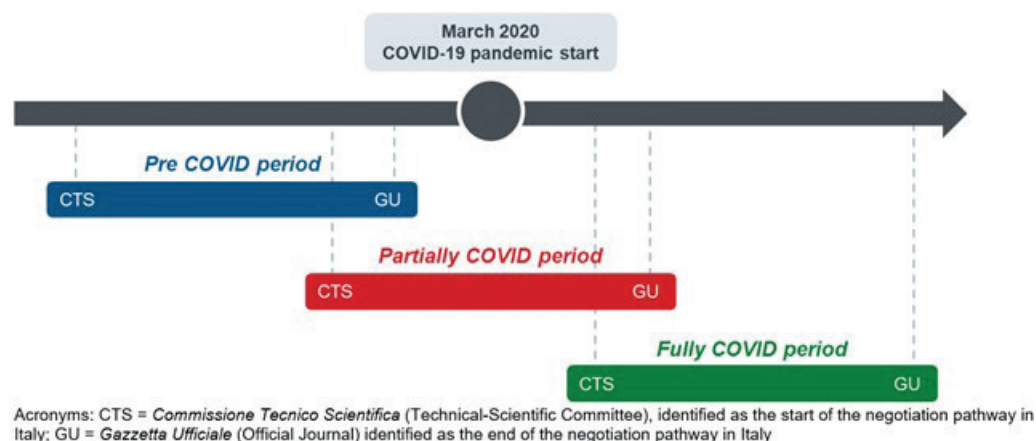


Fig. 1 - Identified periods according to drugs' negotiation pathway and COVID-19 pandemic start.

Statistical analysis

Statistical analysis is divided into three phases: a preliminary phase to validate the meaningfulness of the research question, a descriptive phase, and an inferential phase. All analyses were conducted using Stata/MP 14 software.

In the preliminary phase differences of TTM among the three periods (Pre COVID, Partially COVID, and Fully COVID) were assessed to visually inspect differences in TTM. Kernel density graphs were plotted using the width of the density window that minimizes the mean integrated squared error if the data were Gaussian and a Gaussian kernel were used (9).

In a second phase, descriptive statistics of possible associated factors were calculated for the overall sample and by COVID period. Furthermore, for each factor a two-sample test was performed to test the null hypothesis that mean TTM is equal between drugs identified by the factors, against the alternative hypothesis that it differs. Factors for which the test revealed that mean TTM differs in a statistically significant way ($p\text{-value} \leq 0.10$) were identified as relevant for the analysis.

Finally, in the inferential phase, observations across the three periods were matched with each other based on the covariates identified as relevant through the two-sample test in the previous phase.

A nearest-neighbor matching estimator was implemented to impute the missing potential outcome (i.e., TTM) for each observation by using an average of the outcomes of similar drugs that were negotiated in a different COVID period, based on a weighted function of the covariates for each observation. This method allows to reduce the heterogeneity bias due to differences in associated factors across the population and thus to estimate the average treatment effect (ATE) of the pandemic on drugs' TTM, that is, the change in average TTM attributable solely to the drug negotiation period, independently of other associated factors. In particular, the ATE is computed by taking the average of the difference between the observed and imputed potential outcomes for each subject (10).

To test the solidity of results, various sensitivity analyses were conducted. First, different specifications of the matching estimator model were explored, by setting the number of

minimum matches equal to 5 and to 10, and by adding the bias-adjustment option, which removes part of the heterogeneity bias that remains after matching (11). Second, to reduce the selection bias derived from the truncation of the post-COVID period, the analysis was performed only on data from May 2018, that is, setting the Pre COVID period equal to the post-COVID period. Lastly, since currently published literature studying average TTM (12–15) only refers to reimbursed drugs (class A and H drugs), we performed a sensitivity analysis excluding approved but not reimbursed medical products (class C drugs).

Results

Between January 2015 and December 2021, 380 drugs¹ received a positive CHMP opinion, for a total of 561 indications. Of these, 363 passed the inclusion criteria for our analysis, being a unique combination of molecule and indication, excluding vaccines ($N = 18$) and non-negotiated indications at the time the analysis was conducted ($N = 180$), either because they had not started the negotiation process or because the negotiation process was ongoing at the time the analysis was conducted.

Indications negotiated before the COVID-19 pandemic represented the most numerous group ($N = 174$), followed by indications that started their negotiation after the COVID-19 pandemic onset ($N = 123$), and by indications starting the negotiating process before the COVID-19 pandemic onset but finishing it after ($N = 69$). In the Fully COVID period, the proportion of indications negotiated as first indication was lower than in the overall sample (60.2% vs. 66.4%), as well as proportion of indications receiving AIFA's monitoring registry, negotiating a MEA or a confidential discount (37.6% vs. 42.1%, 13.7% vs. 19.5%, and 65.3% vs. 70.6%, respectively), and the proportion of indications assessed with AIFA's accelerated procedure (5.3% vs. 10.1%).

Details on analyzed drugs according to the start of their negotiation process with respect to COVID-19 pandemic onset are reported in Table I.

¹ Excluding biosimilars and generic, hybrid, and informed consent drugs.

TABLE I - Descriptive statistics of associated factors, for overall sample and by COVID-19 period (% of drugs)

	All	Pre COVID	Partially COVID	Fully COVID
No. of observations	366	174	69	123
First indication	66.4%	77.2%	50.7%	60.2%
Early access program*	27.8%	25.7%	29.0%	30.1%
Innovativeness status	74.7%	78.9%	68.1%	72.4%
AIFA Monitoring Registry	42.1%	45.0%	42.6%	37.6%
Presence of MEA	19.5%	21.9%	23.5%	13.7%
Negotiation of confidential discount	70.6%	72.4%	75.4%	65.3%
Orphan medicine	24.1%	23.5%	23.1%	25.4%
EMA conditional approval	4.6%	3.6%	4.6%	6.1%
EMA exceptional circumstances	2.0%	1.2%	6.2%	0.9%
AIFA accelerated assessment	10.1%	12.0%	13.8%	5.3%
Advanced therapy	2.0%	3.0%	1.5%	0.9%
Monotherapy	29.3%	29.5%	33.8%	26.3%
Orphan disease	33.1%	33.3%	37.7%	30.1%
Therapeutic area				
<i>Blood and immune system</i>	9.6%	11.7%	8.7%	7.3%
<i>Digestive system</i>	2.5%	2.9%	2.9%	1.6%
<i>Endocrine and metabolic</i>	13.2%	12.9%	17.4%	11.3%
<i>Infectious and parasites</i>	10.5%	12.3%	5.8%	10.6%
<i>Musculoskeletal</i>	2.8%	2.3%	0.0%	4.9%
<i>Oncology</i>	37.2%	38.0%	40.6%	34.1%
<i>Other</i>	24.2%	19.9%	24.6%	30.1%

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco, Italian Medicines Agency; EMA = European Medicines Agency; MEA = managed entry agreements.

*Early access programs considered are Law 648, 5% fund, and compassionate use.

The main objective of our study was to assess the impact of the COVID-19 pandemic on TTM. From the graphical representation of TTM by period (Fig. 2), some degree of heterogeneity emerges especially when visually inspecting the Partially COVID period. Moreover, descriptive statistics confirmed these results: indeed, average TTM for drugs receiving a positive CHMP opinion from January 2015 to

December 2021 was 309.1 days (standard deviation [SD] = 179.0), with the lowest TTM for Fully COVID drugs (266.6 days, SD = 141.3) and the highest TTM for Partially COVID (425.8 days, SD = 250.6). Pre COVID average TTM was 289.5 days (SD = 146.4).

After inspecting differences in TTM visually, univariate analyses were run on the variables that were identified as associated factors of TTM: variables signaling the innovativeness of the drug (accelerated assessment, advanced therapy, innovative status), unmet needs (captured by the index variable early access, orphan medicine, orphan disease), drug characteristics (monotherapy, first indication, therapeutic area), and complexity of negotiation outcome (presence of an AIFA's monitoring registry, negotiation with confidential discount, MEA). For these variables, a two-sample test analysis on mean TTM was performed (Tab. II).

Finally, considering the significant variables in Table II, the nearest matching estimator was implemented (Tab. III). For the first analysis (Partially COVID vs. Fully COVID period) 4 observations were excluded as they were found to have no exact matches, and the matching was performed on 224 observations, using a minimum of 1 match per observation to a maximum of 27; for the second analysis (Pre COVID vs. Fully COVID period), the matching was performed on 272 observations, using a minimum of 1 match per observation to a maximum of 21.

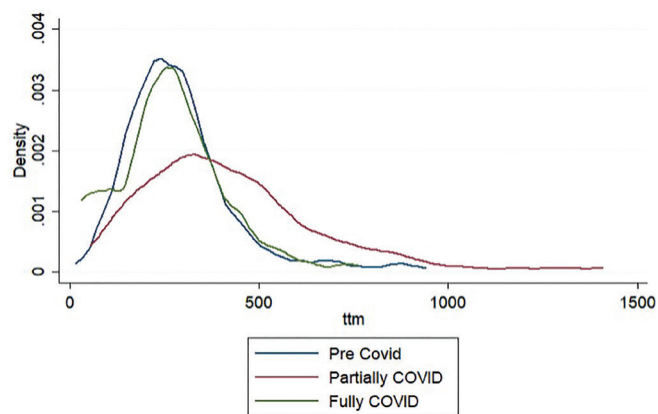


Fig. 2 - Kernel density function of drugs' time to market, by COVID-19 period.

TABLE II - Univariate analysis of time to market on associated factors

	Mean TTM (days)		p-Value
	NO	YES	
Fully COVID*	289.49	266.64	0.09
Partially COVID*	289.49	425.84	0.00
EMA conditional approval	309.58	322.50	0.78
EMA exceptional circumstances	305.37	542.57	0.00
AIFA accelerated assessment	311.24	300.83	0.75
Advanced therapy	309.91	323.43	0.84
Monotherapy	313.39	302.43	0.61
First indication	300.04	311.52	0.56
Orphan medicine	299.01	345.46	0.04
Early Access Program**	298.45	331.55	0.11
Innovative status	320.13	303.43	0.44
AIFA monitoring registry	288.54	336.49	0.01
Presence of MEA	294.81	366.16	0.00
Negotiation of confidential discount	273.98	321.67	0.02
Orphan disease	297.78	327.68	0.13
Therapeutic area***	–	–	0.00

Statistically significant variables ($p \leq 0.1$) in bold.

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco, Italian Medicines Agency; EMA = European Medicines Agency; MEA = Managed Entry Agreements; TTM = time to market.

*Tested against Pre COVID; **Early access programs considered are Law 648, 5% fund, and compassionate use; ***Categorical variable tested with analysis of variance (ANOVA).

TABLE III - Average treatment effect of COVID period on time to market from the matching estimator

	ATE (days)	SE	z	p-value	Lower bound (95% CI)	Upper bound (95% CI)	No. of observations	Matches requested (min-max)
Partially COVID vs. Pre COVID	108.04	38.02	2.84	0.00	33.51	182.56	224	1 (1–27)
Fully COVID vs. Pre COVID	–16.00	19.52	–0.82	0.41	–54.27	22.26	272	1 (1–21)

ATE = average treatment effect; CI = confidence interval; SE = standard error.

From the matching analyses, the impact of COVID-19 emerges as statistically significant only for the Partially COVID period, for which the ATE vs. the Pre COVID period was estimated at 108.04 days ($p = 0.00$). On the other hand, while the impact of the Fully COVID period tested against the Pre COVID period is still negative as in the univariate analysis (Tab. II), it loses significance when confounding factors are considered (ATE = –16.00, $p = 0.41$).

The increase in duration of the negotiation processes that started before COVID-19 and were concluded during the COVID-19 period and its subsequent reduction for negotiations that both started and ended after the beginning of the COVID-19 pandemic may be explained by a temporary shock that involved both the regulator and pharmaceutical companies. On the one hand, AIFA had to face extraordinary epidemiological circumstances: according to the law decree

18/2020, article 17, the CTS was asked to evaluate all data from experimental studies and compassionate use programs of medicinal products indicated for COVID-19 (16), which resulted in additional burden for the commission. On the other hand, the pharmaceutical sector was affected, along with all other sectors, by the restrictive measures that Italy faced in 2020, which had an impact on the business processes of pharmaceutical companies.

In all sensitivity analyses, a significant ATE can still be associated with the Partially COVID period. TTM of drugs approved in the Pre COVID period did not show significance compared to drugs approved in the Post COVID period in the bias-adjusted analysis or the analyses performed on drugs reimbursed from May 2018 and on class A and H drugs only, while its coefficient gained significance when increasing the minimum number of matches requested per observation (Tab. IV).

TABLE IV - Sensitivity analyses results

	ATE (days)	p-value	No. of observations	Matches requested (min-max)
Partially COVID vs. Pre COVID				
Baseline	108.04	0.00	224	1 (1-27)
Matches requested = 5	123.36	0.00	193	5 (5-31)
Matches requested = 10	139.29	0.00	171	10 (10-32)
Bias-adjustment option	101.38	0.00	224	1 (1-27)
Pre COVID period = Fully COVID period	96.35	0.02	70	1 (1-13)
Class A and H	102.98	0.00	197	1 (1-27)
Fully COVID vs. Pre COVID				
Baseline	-16.00	0.41	272	1 (1-21)
Matches requested = 5	-30.37	0.12	255	5 (5-25)
Matches requested = 10	-34.96	0.10	231	10 (10-28)
Bias-adjustment option	-18.85	0.34	272	1 (1-21)
Pre COVID period = Fully COVID period	0.82	0.98	106	1 (1-16)
Class A and H	-5.03	0.80	229	1 (1-21)

ATE = average treatment effect.

Conclusions

This study estimated the impact of COVID-19 on TTM, defined as the number of days between the drugs' first assessment by the CTS and the P&R resolution published in the Italian Official Journal.

It was found that TTM first increased (+108 days, $p = 0.00$) with the COVID-19 pandemic outbreak and then settled on levels not significantly different from the Pre COVID period, suggesting that a return to the *status quo* was reached after an adjustment period. The initial increase in TTM might be attributable to a temporary shock that affected both the regulator and the pharmaceutical sector.

Results were confirmed by a set of sensitivity analyses, varying both the model specifications and the frame of the analysis.

This study builds on evidence published by the same coauthors (8), by applying the same methodology to an updated version of the same database and expanding the timeframe of analysis to indications that received a CHMP positive opinion up until December 2021. In the study, we assessed TTM according to different time waves, implementing an inferential statistical method that allowed the estimation of the impact of the COVID-19 outbreak while controlling for other covariates. This analysis was made possible by the richness of the IQVIA proprietary database on negotiation dynamics, where variables on the drug and disease, process, and negotiation outcomes from January 2015 are systematically collected and updated.

Moreover, it contributes to the existing literature providing an update about the average TTM of drugs in Italy and of the main determinants of AIFA decisions (12-15).

The result of the present study in terms of mean TTM (309.1 ± 179.0 days) is aligned with previously published literature. Lidonnici et al (13) reported 258 days as average TTM, considering a shorter period than our study (2015-2018) and only including reimbursed drugs (class A and H). In a later publication based on the same data, Raimondo et al (15), found that TTM increased to 287 days in the 2018-2020 three-year period. Similarly, Prada et al (12,14), only including reimbursed new active substances approved from 2014 to 2019, estimated an average of 228 days and, when focusing on the reimbursed oncological drugs, estimated a time to reimbursement of 248 days.

On the other hand, there is uncertainty about the association of some explanatory variables with negotiation outputs. Indeed, as in our study, Lidonnici et al (13) confirmed the significant impact of the therapeutic area and the significant negative impact of the registry presence on TTM, while Prada et al (14) recognized drug innovativeness as the only significant element in the negotiation.

In addition to the uncertainty about the association of some explanatory variables with negotiation outputs, this study presents some limitations. First, some variables that might influence TTM, such as the initial drug price proposed by the company in the negotiation, were not publicly available and could not be assessed. While the impact of high initial proposed pricing should at least still be partially captured by

the dichotomous variable of confidential discount, which is a negotiation tool to decrease drug acquisition costs, other aspects that could have an impact on negotiation outcomes remain unexplored. For example, Russo et al (17) find that incremental cost-effectiveness ratio (ICER) resulting from the economic evaluation of a drug is a predictor of its final price outcome, and it might play a role in the drugs' TTM as well.

Secondly, there could be a selection bias in the considered drugs. In particular, we included all the drugs for which the P&R resolution was published on the Italian Official Journal: indeed, this might bring to underestimate the TTM of those drugs that received positive CHMP opinion recently and still hadn't had their P&R resolution published on the Italian Official Journal. The implementation of a matching estimator aimed at reducing the selection bias led to a more reliable estimate of the impact of COVID-19 on the time of reimbursement. Nevertheless, future research on the topic would benefit from a longer timeframe of analysis, which would allow to estimate variations in TTM with a smaller confidence interval.

Finally, it should be considered that there is additional time elapsing between submission of the P&R dossier and initiation of the assessment process, which was not factored into this study. Lidonnici et al (13) estimated that this procedural step between 2015 and 2017 lasted on average 93 days with a great variability (between 23 and 237 days).

To conclude, despite some limitations, this study provides insights on the COVID-19 pandemic's impact on AIFA negotiation outcomes and on TTM. Moreover, it updates and reinforces the current literature about drug time to reimbursement in Italy.

Acknowledgments

Original research

Part of the results of this research were presented at the ISPOR 2022 conference in Vienna and published in abstract form in the journal *Value in Health* by the same authors of this manuscript.

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

- Guidelines for pricing and reimbursement of medicines (determina DG/1372/2020) [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco; [Online](#) (Accessed January 2023)
- Commissioni consultive e tecnico-scientifiche [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco; [Online](#) (Accessed January 2023)
- Criteri di valutazione dell'innovatività. Agenzia Italiana del Farmaco; [Online](#) (Accessed January 2023)
- GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020. Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale [Online](#) (Accessed January 2023)
- GU Serie Generale n.263 del 10-11-2012 - Suppl. Ordinario n. 201. Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. [Online](#) (Accessed January 2023)
- GU Serie Generale n.263 del 10-11-2012 – Suppl. Ordinario n. 201. Legge 189/2012, Art. 5. Sect. 2012;5:189. [Online](#) (Accessed January 2023)
- Newton M, Scott K, Troein P. EFPIA patients W.A.I.T. indicator 2020 survey. [Online](#) (Accessed January 2023)
- Fiorentino F, Canali B, Candelora L, et al. HPR108 impact of COVID-19 pandemic on the decision process of the Italian Medicine Agency: a quantitative assessment. *Value Health*. 2022;25(12):S251-S252. [Online](#)
- Silverman BW. Density estimation for statistics and data analysis. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1986. [Online](#) (Accessed January 2023)
- Abadie A, Imbens G. Simple and bias-corrected matching estimators for average treatment effects. NBER. 2002; Technical Working Paper No. 283:57. [Online](#)
- Abadie A, Drukker D, Herr JL, Imbens GW. Implementing matching estimators for average treatment effects in Stata. *Stata J*. 2004;4(3):290-311. [CrossRef](#)
- Prada M, Ruggieri M, Sansone C, De Fazio D, Tettamanti A, Mantovani M. Timeline of authorization and reimbursement for oncology drugs in Italy in the last 3 years. *Med Access Point Care*. 2017;1(1):e29-e36. [CrossRef](#)
- Lidonnici D, Ronco V, Isernia M, et al. Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: Analisi delle tempistiche di valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2018;1:9. [CrossRef](#)
- Prada M, Rossi L, Mantovani M. Time to reimbursement and negotiation condition in Italy for drugs approved by the European Medicines Agency during the period 2014-2019. *AboutOpen*. 2020;7(1):89-94. [CrossRef](#)
- Raimondo P, Casilli G, Isernia M, et al. AIFA time-to-reimbursement: a comparison between the last two committees from 2015 to 2020. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2020;7(1):109-114. [CrossRef PubMed](#)
- Gazzetta Ufficiale. Decreto legge 18/2020, Art. 17. Sect. 2020;17:18. [Online](#) (Accessed January 2023)
- Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A, Romano F, Manca A. Role of economic evaluations on pricing of medicines reimbursed by the Italian National Health Service. *Pharmacoconomics*. 2023;41(1):107-117. [CrossRef PubMed](#)



Buone pratiche per lo sviluppo dei modelli di budget impact a livello regionale

Andrea Marcellusi¹, Angela Ragonese¹, Andrea Marinozzi², Alberto Bortolami³, Sara Mucherino⁴, Carolina Moreno⁵, Amalia Antenori⁶, Matteo Ferrario⁷, Claudia Simonelli⁸, Matteo Zanuzzi⁹, Marco Cicoira¹⁰, Ruggero Lasala¹¹, Francesco Russoniello¹², Francesco Attanasio¹³, Caterina Donati¹⁴, Chiara Roni¹⁵, Fabrizio Gemmi¹⁶, Francesco Saverio Mennini¹⁷, Pierluigi Russo¹⁸, Giovanna Scroccaro¹⁹, Pier Luigi Canonico²⁰

¹Economic Evaluation and HTA (EEHTA-CEIS), Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma; ²Farmacia Ospedaliera, ASL 4 Teramo, Teramo; ³Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova, Padova; ⁴CIRFF- Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmaco-economia e Farmacoutilizzazione, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli; ⁵Value & Access Specialist, Regulatory Pharma Net, Pisa; ⁶Lead Pricing, Reimbursement & Access, Eli Lilly Italy Spa, Roma; ⁷Integrated Access Lead, Roche Spa, Monza (MB); ⁸Study and Scientific Solutions, Medtronic Clinical & Regulatory Solutions (MCRS), Roma; ⁹Agenzia Italiana del Farmaco, Ufficio Valutazioni Economiche, Roma; ¹⁰Dipartimento del Farmaco, ASP Trapani, Trapani; ¹¹Farmacia Ospedaliera, Corato, ASL Bari, Bari; ¹²Dipartimento Farmaceutico, ASL Napoli 1 Centro, Napoli; ¹³Politiche del Farmaco, Regione Toscana, Firenze; ¹⁴IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, (FC); ¹⁵Direzione Centrale Salute, Politiche Sociali e Disabilità, Assistenza Farmaceutica, Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia, Trieste; ¹⁶Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze; ¹⁷EEHTA CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, Presidente SiHTA; ¹⁸Direttore Ufficio Valutazioni Economiche e Ufficio Registri di Monitoraggio, Italian Medicine Agency (AIFA), Roma; ¹⁹Direzione Farmaceutico-Protesica Dispositivi Medici, Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto, Venezia; ²⁰Department of Pharmaceutical Sciences, Università del Piemonte Orientale; Presidente ISPOR Italy Rome Chapter, Novara - Italy

Good practices for the development of budget impact models at regional level

Introduction: The present work aims to discuss the current scenario of procedures and regulations regarding budget impact analysis/models (BIA/BIM) at regional level in Italy and to provide a standardized approach and detailed recommendations for developing these analyses.

Method: A systematic review of the literature was conducted in order to collect existing guidelines or specific regional procedures for budget impact analysis in Italy. All the records were analysed in qualitative terms according to a pre-specified analytical framework, based on the ISPOR BIA guidelines. At the end of the analysis, a consensus questionnaire was developed to establish agreed approaches and to provide possible solutions to any critical issues. A list of 39 statements was developed. The survey was distributed to 69 experts who rated their level of agreement with each statement on a 5-point Likert scale. Consensus was predefined as more than 66% of the panel agreeing/disagreeing with any given statement.

Results: Sixty-nine experts answered the questionnaire; a total of 30/39 statements achieved consensus. There was agreement on most of the statements. Time horizon to consider and costs were the issues on which no agreement was found. The results allowed the working group to define a list of good practices.

Conclusion: While the structure and development of BIM are now well-known and well-applied at national level, there remains a great diversity of management of BIM tools at regional level. Consensus was reached among participating experts, as to the main characteristics, determinants and features of regional BIA/BIM in the perspective of the Italian payer.

Keywords: Best practices, Budget impact analysis, ISPOR

Received: March 22, 2023

Accepted: May 17, 2023

Published online: June 26, 2023

This article includes Supplementary Material

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Marcellusi
CEIS – Economic Evaluation and HTA (EEHTA) – Faculty of Economics
University of Rome "Tor Vergata"
Via Columbia 2
00133 Rome - Italy
andrea.marcellusi@uniroma2.it

Introduzione

In uno scenario che vede ormai ampiamente diffuso l'utilizzo delle analisi di Budget Impact (BIA) come strumento per informare i decisori riguardo all'impatto finanziario nel breve/medio periodo dell'introduzione di una tecnologia nel contesto sanitario nazionale o regionale, rimangono poco chiari la metodologia e gli aspetti informativi che i decisori intendono considerare per l'attuazione delle politiche sanitarie da adottare. Se, da una parte, le Linee Guida AIFA (1) per lo sviluppo delle BIA all'interno dei dossier prezzo e rimborso (P/R) hanno ormai fatto chiarezza almeno a livello nazionale



sui farmaci, un'elevata variabilità rimane sulle metodologie adeguate da utilizzare a livello regionale o locale, in riferimento sia ai farmaci che ai dispositivi (2-4). Tale eterogeneità può rappresentare una criticità nel dialogo tra i due principali interlocutori in questa tipologia di analisi a livello regionale o locale (farmacia ospedaliera – azienda farmaceutica/dispositivi).

Attraverso il coinvolgimento di un gruppo multiprofessionale di esperti, il capitolo italiano dell'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) si è proposto di realizzare un progetto che, partendo dall'esplorazione delle attuali prassi adottate a livello regionale, arrivi a individuare le good practice nello sviluppo delle BIA adattate al contesto regionale o locale.

L'intero documento è stato sviluppato considerando l'approccio schematico proposto dalle Linee guida dell'ISPOR (5,6), che prevedono la realizzazione di 6 step metodologici nella costruzione di una BIA.

Metodi

Il progetto si è articolato in tre fasi e ha coinvolto un gruppo di lavoro (GdL) di giovani ricercatori e professionisti con esperienza a più livelli nell'ambito sanitario e uno Steering Committee di esperti che ha supervisionato il documento, oltre un panel di 70 esperti chiamati a esprimere il proprio accordo sulle raccomandazioni proposte dal gruppo.

Le tre fasi operative hanno riguardato:

- Fase 1: Analisi di scenario;
- Fase 2: Identificazione delle good practice;
- Fase 3: Raggiungimento di un consensus.

Nella prima fase, il GdL, composto da farmacisti ospedalieri, membri dell'accademia e giovani professionisti dipendenti di società di consulenza, di aziende farmaceutiche e di dispositivi, ha condotto un'analisi delle Linee Guida disponibili a livello nazionale e internazionale effettuando una revisione a livello regionale al fine di rilevare la disponibilità di documenti di indirizzo metodologico o informativo sullo sviluppo di BIA per farmaci o dispositivi medici in ciascuna Regione.

Per la revisione metodologica si è deciso di seguire i 6 step già proposti da Mauskopf et al., ridefiniti nel 2017 (7) e già parte di entrambe le Linee Guida prese in analisi.

Gli step fanno riferimento a: 1) caratterizzazione della popolazione; 2) orizzonte temporale; 3) scenari di confronto; 4) stima di costo delle tecnologie; 5) stime di costo su modificazioni degli algoritmi di trattamento; 6) rappresentazione dei risultati.

Sempre utilizzando i 6 step proposti da ISPOR come criterio di riferimento, il GdL ha quindi individuato le possibili good practice condivise per lo sviluppo tecnico delle BIA considerando sia gli aspetti metodologici che quelli informativi necessari per poter prendere decisioni informate a livello regionale e locale.

Nella seconda fase, le good practice proposte sono state revisionate e validate da uno Steering Committee composto

da esperti nazionali e regionali e sottoposte, attraverso un questionario di consenso, a un panel allargato di esperti (associati all'ISPOR e ad altre società scientifiche) al fine di rilevare il grado di accordo sulle good practice e di definire raccomandazioni sullo sviluppo delle analisi di budget impact a livello regionale. Il processo per la definizione del consenso è stato effettuato attraverso l'utilizzo del metodo Delphi (8,9); sono stati definiti 39 statement relativi ai diversi step metodologici e un panel di 69 esperti è stato chiamato, nel mese di ottobre 2022, a esprimere il proprio grado di accordo o disaccordo su ogni statement utilizzando una scala Likert a 5 punti, con punteggio da 1 a 5 (1, fortemente in disaccordo; 2, in disaccordo; 3, d'accordo; 4, perlopiù d'accordo; e 5, fortemente d'accordo) (10). I risultati sono stati espressi come percentuale di intervistati che hanno valutato ogni elemento come 1 o 2 (disaccordo) o come 3, 4 o 5 (accordo). Un consenso positivo è stato raggiunto in caso di accordo superiore al 66%, un consenso negativo in caso di disaccordo superiore al 66% e il consenso non è stato raggiunto quando la somma per il disaccordo o l'accordo era inferiore al 66%.

Risultati

Nell'analisi delle Linee Guida disponibili a livello nazionale e internazionale si è tenuto conto tanto delle indicazioni relative ai farmaci quanto, ove presenti, di quelle relative ai dispositivi medici (11-13).

La Tabella I riporta, in sintesi, il confronto tra le indicazioni fornite da ISPOR e AIFA.

Rispetto ai modelli regionali, l'analisi ha reso possibile reperire documenti guida per lo sviluppo di BIM su Farmaci in 12 Regioni (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Marche, Umbria, Campania, Molise, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna) mentre solo 6 Regioni (Liguria, Lombardia, Veneto, Toscana, Campania e Puglia) hanno documenti riferiti a BIA specifiche per dispositivi medici.

Al fine di fornire un elemento di comparazione tra le Linee Guida Regionali e la Linea Guida Nazionale dettata da AIFA, è stato definito un parametro comparativo settando un valore pari al 100% relativamente agli adempimenti degli step metodologici identificati all'interno delle Linee Guida. Per ogni Regione analizzata, è stata rilevata una percentuale di coerenza con quanto richiesto dalle Linee Guida AIFA (Tabb. II e III).

Consensus

La votazione ha visto, in totale, il raggiungimento del consenso per il 74% degli statement. Si è deciso di non sottoporre a ulteriore votazione i 10 item che non hanno raggiunto un consenso positivo o negativo ritenendo che tale risultato riflettesse le criticità legate al disallineamento tra le soluzioni ritenute metodologicamente più corrette e la loro reale applicabilità nel contesto regionale.

Nella Tabella IV sono riportati tutti gli statement e le relative percentuali di voto e di seguito vengono riportati i risultati sintetizzati e raggruppati secondo i 6 step metodologici.

TABELLA I - Confronto linee guida ISPOR – AIFA

	ISPOR	AIFA
Caratteristiche della popolazione	Includere l'intera popolazione eleggibile al nuovo trattamento nell'orizzonte temporale considerato, tenendo conto della dinamicità dovuta a eventuali restrizioni di accesso e a cambiamenti dello schema terapeutico e delle durate di trattamento, del rallentamento della malattia o della riduzione della mortalità.	Considerare la popolazione oggetto della specifica richiesta di rimborsabilità. La popolazione deve essere coerente con il numero prevedibile di soggetti interessati al trattamento, inclusivo sia degli eventuali pazienti prevalenti che di quelli incidenti.
	Spacchettare la popolazione eleggibile in sottogruppi in base alla gravità della malattia, alle comorbidità, all'età, al sesso, all'etnia e ad altre caratteristiche.	Esplorare l'eterogeneità della popolazione mediante analisi per sottogruppo nell'ambito delle analisi di sensibilità.
Orizzonte temporale	Può variare da 1 a 5 anni, in base alle esigenze del budget holder.	Almeno di 2 anni.
Scenari di confronto	Lo scenario base riguarda i trattamenti in essere nella popolazione eleggibile che possono considerare la sola gestione acuta della malattia o trattamenti alternativi alla nuova opzione terapeutica.	Confrontare il farmaco con lo SoC appropriato al contesto assistenziale italiano, in assenza di alternative terapeutiche di raccomanda di considerare la BSC.
	Nello scenario di confronto, stimare l'uptake di pazienti che la nuova tecnologia sanitaria sarà in grado di raggiungere e, inoltre, eventuali effetti sulla popolazione.	Per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato, riportare la distribuzione delle quote di mercato nello scenario 1, senza il Farmaco, e nello scenario 2, in cui il Farmaco viene progressivamente inserito nel mercato.
Stima di costo delle tecnologie	Le tipologie di costo da considerare dipendono dalla prospettiva adottata, che varia in funzione del budget holder. I dati di costo delle tecnologie sanitarie devono corrispondere al costo di acquisizione, somministrazione e monitoraggio della tecnologia. I costi legati agli eventi avversi legati ai farmaci o alla malattia devono essere inclusi e presentati in una voce di costo separata. Sono raccomandati dati real life sull'utilizzo di risorse e costi.	Le tipologie di costo da considerare dipendono dallo specifico ambito terapeutico d'impiego del farmaco.
	Se non sono disponibili i costi effettivi di acquisizione, si possono usare prezzi pubblicamente visibili prevedendo nel modello l'opportunità di includere sconti.	Per calcolare il costo dei trattamenti farmacologici occorre applicare il prezzo EXF pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al netto delle riduzioni di legge (con l'eccezione dei farmaci innovativi).
Stime di costo su modificazioni degli algoritmi di trattamento	L'intervento considerato nell'analisi può alterare la fruizione dei servizi sanitari e, quindi, la capacità del sistema nella gestione della patologia. È utile descrivere questo impatto sull'uso dei servizi sanitari, in ragione delle possibili implicazioni per la pianificazione del sistema sanitario, indipendentemente dall'impatto sul budget reale nel breve periodo.	Nel caso base includere esclusivamente i costi diretti sanitari coerentemente con la prospettiva del SSN. I costi diretti sanitari a carico del SSN possono essere stimati mediante l'utilizzo delle tariffe nazionali vigenti, laddove disponibili, o sulla base di studi condotti ad hoc in centri italiani.
Rappresentazione dei risultati	Presentare i cambiamenti nell'utilizzo delle risorse, nella gestione degli eventi avversi e nella gestione della malattia per trattamento e per periodo. Il costo totale e il costo disaggregato andrebbero presentati in una tabella separata e per ogni periodo dell'orizzonte temporale.	Riportare i risultati dell'analisi di impatto sul budget farmaceutico e sul budget del SSN complessivo in termini di costi incrementali e di costi evitati, per ciascun anno dell'orizzonte temporale considerato. Presentare anche l'impatto del prodotto in termini di outcome sanitari riportando una stima degli eventi sanitari evitati/ addizionali e i relativi costi differenziali per il SSN negli orizzonti temporali considerati.
	Presentare i risultati delle analisi di sensibilità mediante tabelle o figure. I diagrammi tornado rappresentano un modo semplice per visualizzare i driver rilevanti della BIA.	Presentare i risultati dell'analisi di sensibilità relativamente sia agli input considerati che alle assunzioni effettuate al fine di valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi di budget impact.

TABELLA II - Mappa linee guida farmaci al 01/01/2023

Linee Guida (% su 8 step)	STEP	Metodi	1°	2°	3°	4°	5°	6°	Altro
100%	ITALIA	X	X	X	X	X	X	X	X
0%	Piemonte	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Valle d'Aosta	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Liguria	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
100%	Lombardia	X	X	X	X	X	X	X	X
0%	Trentino-Alto Adige	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
100%	Veneto	X	X	X	X	X	X	X	X
0%	Friuli-Venezia Giulia	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
25%	Emilia-Romagna	ND	X	ND	X	ND	ND	ND	ND
0%	Toscana	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
88%	Marche	X	X	X	X	X	X	X	X
63%	Umbria	X	X	ND	X	X	ND	X	ND
0%	Lazio	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
100%	Campania	X	X	X	X	X	X	X	X
0%	Abruzzo	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
63%	Molise	ND	X	ND	X	X	ND	X	X
63%	Puglia	X	X	X	X	ND	ND	ND	X
63%	Basilicata	ND	X	ND	X	X	ND	X	X
75%	Calabria	ND	X	X	X	X	ND	X	X
100%	Sicilia	X	X	X	X	X	X	X	X
63%	Sardegna	ND	X	ND	X	X	X	ND	X

TABELLA III - Mappa linee guida dispositivi medici al 01/01/2023

Linee Guida (%)	Step	Metodi	1°	2°	3°	4°	5°	6°	Altro
0%	ITALIA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Piemonte	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Valle d'Aosta	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
100%	Liguria	X	X	X	X	X	X	X	X
100%	Lombardia	X	X	X	X	X	X	X	X
0%	Trentino-Alto Adige	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
100%	Veneto	X	X	X	X	X	X	X	X
0%	Friuli-Venezia Giulia	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Emilia-Romagna	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
75%	Toscana	X	X	X	X	X	ND	X	ND
0%	Marche	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Umbria	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Lazio	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
100%	Campania	X	X	X	X	X	X	X	X
0%	Abruzzo	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Molise	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
63%	Puglia	X	X	X	X	ND	ND	ND	X
0%	Basilicata	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Calabria	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Sicilia	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0%	Sardegna	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

TABELLA IV - Risultati consensus

Statement	Non accordo (1-2)	Accordo (3-5)
<i>Ritengo che in un'analisi di budget impact regionale la prospettiva da considerare sia quella del Servizio Sanitario Nazionale</i>	25%	75%
<i>Ritengo che in un'analisi di budget impact regionale la prospettiva da considerare sia quella del Servizio Sanitario Regionale</i>	6%	94%
<i>Ritengo che in un'analisi di budget impact regionale la prospettiva da considerare sia quella dell'ospedale</i>	29%	71%
<i>Ritengo che in un'analisi di budget impact regionale la prospettiva da considerare sia quella sociale (inclusione dei costi indiretti)</i>	25%	75%
<i>Nell'individuazione della popolazione eleggibile al nuovo trattamento si devono considerare tutti i pazienti residenti, incidenti e prevalenti, secondo dati epidemiologici e real world, al netto della mobilità regionale</i>	13%	87%
<i>Nell'individuazione della popolazione eleggibile al nuovo trattamento si devono considerare tutti i pazienti, incidenti e prevalenti, secondo dati epidemiologici e real world comprensivi della mobilità regionale</i>	25%	75%
<i>Nell'individuazione della popolazione eleggibile al nuovo trattamento si devono considerare tutti i pazienti, incidenti e prevalenti, esclusivamente secondo dati epidemiologici derivanti dalla letteratura internazionale</i>	57%	43%
<i>Ritengo che l'orizzonte temporale da considerare in una BIA sia pari a 1 anno</i>	80%	20%
<i>Ritengo che l'orizzonte temporale da considerare in una BIA sia pari a 2 anni</i>	57%	43%
<i>Ritengo che l'orizzonte temporale da considerare in una BIA sia pari a 1-5 anni con impatti per singolo anno</i>	25%	75%
<i>Ritengo che l'orizzonte temporale da considerare in una BIA sia pari a 1-3 anni con impatti per singolo anno</i>	10%	90%
<i>Ritengo che l'orizzonte temporale da considerare in una BIA sia pari a 3 anni</i>	28%	71%
<i>In merito agli scenari di confronto da includere in una BIA, ritengo che il competitor da considerare vada individuato secondo indicazione AIFA</i>	17%	83%
<i>In merito agli scenari di confronto da includere in una BIA, ritengo che il competitor vada individuato in base a Linee Guida nazionali e AIFA</i>	4%	96%
<i>In merito agli scenari di confronto da includere in una BIA, ritengo che nell'individuazione del competitor vadano prese in considerazione le integrazioni proposte dall'ente (pubblico o privato) che sviluppa il modello</i>	35%	65%
<i>In merito agli scenari di confronto da includere in una BIA, ritengo che nell'individuazione del competitor è utile coinvolgere Key Opinion Leader clinici del territorio</i>	17%	83%
<i>Per quanto riguarda la stima del costo della tecnologia, ritengo appropriato considerare il prezzo di gara al netto dell'IVA</i>	28%	72%
<i>Per quanto riguarda la stima del costo della tecnologia, ritengo appropriato considerare il prezzo di gara al lordo dell'IVA</i>	46%	54%
<i>Per quanto riguarda la stima del costo della tecnologia, ritengo appropriato considerare il prezzo ex-factory (netto -5% -5%)</i>	32%	68%
<i>Per quanto riguarda la stima del costo della tecnologia, ritengo appropriato considerare il prezzo ex-factory (lordo -5% -5%)</i>	57%	43%
<i>Per quanto riguarda la stima del costo della tecnologia, ritengo appropriato considerare il prezzo di gara e solo laddove non disponibile il prezzo ex-factory (netto)</i>	36%	64%
<i>Per quanto riguarda la stima del costo della tecnologia, ritengo appropriato considerare il prezzo di gara e solo laddove non disponibile il prezzo ex-factory (lordo)</i>	51%	49%
<i>Per quanto riguarda la stima del costo della tecnologia, ritengo appropriato considerare il prezzo ex-factory (netto -5% -5%) netto sconti confidenziali</i>	28%	72%
<i>Per quanto riguarda la stima del costo della tecnologia ritengo appropriato considerare il prezzo ex-factory (lordo -5% -5%) netto sconti confidenziali</i>	51%	49%

(Continua)



TABELLA IV - (Continua)

Statement	Non accordo (1-2)	Accordo (3-5)
<i>Per le stime di costo delle modificazioni dell'algoritmo di trattamento, ritengo corretto che siano inseriti solo i costi diretti sanitari</i>	38%	62%
<i>Per le stime di costo delle modificazioni dell'algoritmo di trattamento ritengo corretto che siano inseriti solo i costi diretti sanitari e non sanitari</i>	29%	71%
<i>Per le stime di costo delle modificazioni dell'algoritmo di trattamento ritengo corretto che siano inseriti: i costi diretti sanitari nel caso base e i costi non sanitari e i costi indiretti solo nell'analisi di scenario</i>	16%	84%
<i>Per le stime di costo delle modificazioni dell'algoritmo di trattamento ritengo corretto che siano inseriti tutti i costi, diretti e indiretti</i>	20%	80%
<i>Nella rappresentazione dei risultati di una BIA deve essere presente la differenza assoluta tra il costo nel mondo con e senza il farmaco</i>	13%	87%
<i>Nella rappresentazione dei risultati di una BIA deve essere presente un'analisi di sensitività deterministica (DSA) a una via</i>	16%	84%
<i>Nella rappresentazione dei risultati di una BIA deve essere presente un grafico tornado che rappresenti i risultati della DSA</i>	13%	87%
<i>Nella rappresentazione dei risultati di una BIA, devono essere presenti gli effetti sugli outcome di salute ottenuti grazie all'introduzione del nuovo farmaco</i>	9%	91%
<i>Ritengo che a supporto di una BIA debba essere sempre presente l'analisi di HTA</i>	13%	87%
<i>Ritengo che a supporto di una BIA debba essere sempre presente l'analisi di HTA o, se non disponibile, un'analisi di costo utilità</i>	7%	93%
<i>Ritengo che a supporto di una BIA debba essere sempre presente ogni ulteriore studio farmaco-economico, se disponibile</i>	9%	91%
<i>Ritengo che la BIA debba essere sempre richiesta per le seguenti tipologie di farmaci classificati TN1 da AIFA (Nuovo principio attivo, Farmaco Orfano, Estensione di indicazione o Riclassificazione)</i>	3%	97%
<i>Ritengo che la BIA debba essere sempre richiesta per le seguenti tipologie di farmaci classificati TN5 da AIFA (Medicinali e/o indicazioni terapeutiche in Lista ai sensi della Legge 648/96)</i>	20%	80%
<i>Ritengo che la BIA debba essere sempre richiesta per le seguenti tipologie di farmaci classificati TN2 e TN3 da AIFA: TN2 (Nuova associazione di principi attivi, Nuova AIC, Variazione di posologia, Farmacocopia), TN3 (Farmaco biosimilare, farmaco equivalente, estensione di indicazione di biosimilare o equivalente)</i>	20%	80%
<i>Ritengo che la BIA debba essere richiesta con i soli impatti di spesa farmaceutica per farmaci classificati TN2 o TN3 (escludendo altri costi diretti sanitari)</i>	36%	64%

1. *Caratterizzazione della popolazione: per quanto riguarda il primo step metodologico hanno raggiunto un consenso positivo gli item che indicano la necessità di considerare tutti i pazienti residenti, incidenti e prevalenti. Il tema della mobilità regionale resta aperto, anche se il consenso è maggiore (87% vs 75%) rispetto all'opportunità di considerare i pazienti al netto della mobilità.*
2. *Orizzonte temporale: anche in questo caso sono diverse le possibilità che incontrano un consenso positivo da parte del panel: la proposta delle Linee Guida ISPOR (da 1 a 5 anni) così come un orizzonte pari a 3 anni raggiungono un consenso positivo (75% e 71%), ma si segnala che la proposta di definire come periodo da considerare nell'analisi un orizzonte da 1 a 3 anni, con impatti per singolo anno, vede il 90% del panel esprimersi con un consenso positivo.*
3. *Scenari di confronto: la maggior parte dei votanti concorda nel ritenere che nell'individuazione del competitor da considerare vada fatto riferimento alle indicazioni AIFA e, a larga maggioranza (96%), che si debbano considerare anche le Linee Guida nazionali. La possibilità di coinvolgere KOL del territorio vede il raggiungimento di un consenso positivo dell'83%, a conferma dell'importanza di avere un riferimento sulla realtà clinica e sulle prassi in atto nel territorio.*
4. *Stima del costo della tecnologia: si registra un consenso positivo rispetto alla possibilità di considerare il prezzo di gara al netto dell'IVA, e il prezzo ex-factory netto -5% -5% al netto degli sconti confidenziali. I restanti item non hanno raggiunto consenso.*
5. *Stime di costo su modificazioni degli algoritmi di trattamento: si registra un consenso positivo per i 3 item che propongono un'alternativa all'inclusione dei soli costi diretti nelle stime di costo delle modificazioni all'algoritmo di trattamento. C'è un ampio margine (84%) di accordo rispetto alla proposta di includere i costi diretti*

sanitari nel caso base e i costi non sanitari e i costi indiretti solo nell'analisi di scenario.

6. *Rappresentazione dei risultati: tutti gli item dello statement relativo alla rappresentazione dei risultati raggiungono un ampio consenso positivo evidenziando che tutti gli elementi proposti dovrebbero, nell'opinione dei votanti, essere inclusi nella rappresentazione dei risultati dell'analisi.*

Discussione

L'obiettivo del progetto era, come detto in apertura, quello di provare a individuare possibili best practice che andassero nella direzione di uniformare, per quanto possibile, gli approcci regionali e le diverse indicazioni sulle modalità corrette di sviluppo di una BIA.

Pur riconoscendo i limiti di questo studio e la difficoltà, per alcuni step, a individuare un'indicazione univoca, riteniamo che quanto emerso da questo documento possa rappresentare un primo passo nella direzione auspicata.

Il primo punto su cui il GdL si è soffermato è stato quello della prospettiva da utilizzare per l'analisi. Il consensus su questo punto ha rispecchiato quanto emerso dall'analisi dei documenti regionali: è infatti indubbia l'utilità di considerare le diverse prospettive (Sistema Sanitario Nazionale, prospettiva sociale, prospettiva del singolo ospedale), tuttavia, guardando alla reale applicabilità del modello, considerare in primo luogo la prospettiva del Sistema Sanitario Regionale appare la soluzione più percorribile e funzionale agli obiettivi di una BIA.

Tra i punti che hanno visto maggiore divisione all'interno del panel dei votanti va segnalato l'orizzonte temporale: se infatti la soluzione proposta da ISPOR nelle Linee Guida (5 anni) appare ottimale a livello teorico, rischia di essere poco percorribile da un punto di vista pratico. D'altra parte, considerando un orizzonte a 1 anno come possibile nel caso di dispositivi o aree terapeutiche specifici, in generale la scelta maggiormente percorribile sembra essere quella di un orizzonte da 1 a 3 anni con impatti sul singolo anno.

Anche il tema relativo alle stime di costo rappresenta una questione aperta che ha visto il panel dividersi sui diversi statement proposti.

Gli ultimi statement del questionario facevano, infine, riferimento agli ulteriori documenti da includere nella BIA e alle categorie di farmaci per i quali richiedere l'analisi.

Si è registrato un ampio grado di accordo rispetto alla necessità di includere nella BIA l'analisi di HTA e, laddove questa non fosse disponibile, un'analisi di costo utilità od ogni ulteriore studio farmaco-economico disponibile. Questo consentirebbe non solo un'analisi delle conseguenze finanziarie della nuova tecnologia, ma permetterebbe anche una valutazione economica in grado di supportare la tecnologia in analisi dal punto di vista scientifico.

Le categorie di farmaci per le quali il panel ritiene corretta la richiesta di un'analisi di budget impact sono le seguenti: farmaci classificati da AIFA: TN1 (Nuovo principio attivo, Farmaco Orfano, Estensione di indicazione o Riclassificazione), TN2 (Nuova associazione di principi attivi,

Nuova AIC, Variazione di posologia, Farmaco-copia), TN3 (Farmaco biosimilare, farmaco equivalente, estensione di indicazione di biosimilare o equivalente) e TN5 (Medicinali e/o indicazioni terapeutiche in Lista ai sensi della Legge 648/96) (14).

Un ultimo aspetto da sottolineare riguarda la scelta di un panel allargato di stakeholder per il consensus che, ovviamente, possono essere ritenuti portatori di interessi diversi. Tuttavia, tra gli obiettivi dichiarati dell'ISPOR Italy Rome Chapter c'è proprio quello di far colloquiare tutti gli stakeholder e dare voce ai diversi portatori di interesse. In questo lavoro, lo Steering Committee e i gruppi di lavoro erano formati da professionalità provenienti da accademia, aziende farmaceutiche, aziende di dispositivi, pagatori regionali e nazionali. Tutti hanno contribuito a portare la propria prospettiva all'interno del documento. A nostro avviso, questo approccio consente di calare la teoria economica e finanziaria dell'accademia all'interno della quotidianità delle valutazioni regionali fatte dai farmacisti considerando anche le necessità di una visione allargata dei prodotti richiesta dalle aziende che sviluppano molecole che non possono essere valutate sui soli parametri del prezzo "più basso". Di conseguenza, la scelta di un panel allargato per stabilire un consensus è una conseguenza della visione generale dell'ISPOR Italy Rome Chapter che vuole rendere le metodologie economiche realizzabili e applicabili al contesto real world.

Nella Tabella V, in sintesi, vengono riportate le proposte del GdL integrate con i risultati del consensus tra i Soci (secondo il grado di accordo – consenso positivo ottenuto), mentre, nei Materiali Supplementari, vengono riportate delle proposte di template di tabelle e grafici da riportare all'interno dei dossier regionali (Materiale Supplementare). Ovviamente, la BIA, al contrario delle valutazioni economiche, è uno strumento che non può prescindere da un'associazione precisa al capitolo di spesa sanitaria a cui afferisce la tecnologia oggetto di stima. Ciò significa che la standardizzazione delle procedure e le buone pratiche proposte potrebbero non essere sempre semplici da applicare e che potrebbe essere necessaria una specifica differenziazione a seconda del tipo di tecnologia e del livello di analisi (macro o hospital based).

Conclusioni

Attraverso il questionario proposto, il GdL ha inteso sollecitare una riflessione nei Soci ISPOR in merito alla possibilità di individuare, a livello regionale, una metodologia condivisa nello sviluppo delle analisi di budget impact.

Il presente lavoro ha avviato un processo di riflessione e confronto sulle prassi attualmente in uso nelle diverse Regioni nell'ottica di integrare i vari modelli al fine di individuare buone prassi condivisibili.

Le indicazioni emerse dal consensus rappresentano un primo tentativo in questa direzione, pur lasciando aperte alcune questioni relative al possibile "disallineamento" tra le soluzioni che appaiono più appropriate da un punto di vista metodologico e la loro reale applicabilità nel contesto regionale (p. es., inclusione di tutti i costi diretti e indiretti nel modello).

TABELLA V - Le best practice

prospettiva dell'analisi	<p>Considerare come prospettiva il Sistema Sanitario Regionale</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Se possibile tenere conto anche delle altre prospettive (SSN, Ospedale, Sociale)</i>
Caratterizzazione della popolazione	<p>Considerare i pazienti incidenti e prevalenti, facendo riferimento ai residenti e utilizzando per le stime dati real world validati da KOL locali</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Laddove possibile considerare anche la mobilità regionale</i>
Orizzonte temporale	<p>Considerare come orizzonte temporale un range da 1 a 3 anni, con impatti per singolo anno</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>È considerato appropriato anche considerare un orizzonte temporale di 3 anni o da 1 a 5 anni con impatti per singolo anno</i>
Scenari di confronto	<p>Per l'individuazione del competitor fare riferimento a quanto indicato da AIFA, integrato in base all'indicazione terapeutica e a ulteriori analisi effettuate su base regionale o attraverso il coinvolgimento di Key Opinion Leader locali. Per la distribuzione dei pazienti da considerare è raccomandato l'utilizzo di dati di real world e, se possibile, l'inserimento anche delle opzioni di trattamento future che si renderanno disponibili nel corso del follow-up di analisi</p>
Stima del costo della tecnologia	<p>Si raccomanda l'utilizzo dello schema AIFA modificato e di considerare come riferimento per il costo il prezzo di gara o, se non disponibile, il prezzo ex-factory</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Considerare i prezzi reali sostenuti dal SSR escludendo tutti gli sconti anche se non trasparenti e al netto dell'IVA</i>
Stime costo su algoritmi trattamento	<p>Si raccomanda di considerare esclusivamente i costi diretti sanitari per la stima delle modificazioni di gestione del paziente con l'introduzione delle nuove tecnologie sanitarie</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Laddove possibile includere anche costi indiretti e costi diretti non sanitari almeno nell'analisi di scenario</i>
Rappresentazione dei risultati	<p>Si raccomanda di riportare i dati di spesa annua nei due scenari di analisi distinti per anno di analisi e voce di spesa riportando la differenza assoluta di tale spesa tra il mondo con la tecnologia sanitaria in analisi e senza la tecnologia sanitaria in analisi</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Utilizzare un template uniforme alle good practice proposte e ai 6 step metodologici suggeriti</i>
Altro	<p><i>Includere nella BIA l'analisi di HTA e, laddove questa non fosse disponibile, un'analisi di costo utilità od ogni ulteriore studio di valutazione economica disponibile</i></p>

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: Francesco **Attanasio**, Alberto **Bortolami**, Pier Luigi **Canonico**, Marco **Cicoira**, Caterina **Donati**, Fabrizio **Gemmi**, Andrea **Marcellusi**, Andrea **Marinozzi**, Francesco Saverio **Mennini**, Carolina **Moreno**, Sara **Mucherino**, Angela **Ragonese**, Chiara **Roni**, Pierluigi **Russo**, Francesco **Russoniello**, Claudia **Simonelli**, Matteo **Zanuzzi** declare no conflict of interest.

Amalia **Antenori** is an employee and minor shareholder of Eli Lilly, Italy Spa;
 Matteo **Ferrario** is an employee of Roche Spa;
 Ruggero **Lasala** is member of the Comitato Unico di Ricerca e Formazione at SIFO;
 Giovanna **Scroccaro** receives honoraria for lectures;
 Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.



Bibliografia

1. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del d.m. 2 agosto 2019. Versione 1.0 - 2020. [Online](#) (Accessed March 2023)
2. Ravasio R, Girolomoni G, Gorla R. Analisi di budget impact del biosimilare di etanercept: lo scenario italiano. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2018;5:1-12. [CrossRef](#)
3. Basile M, Somaini L, Cicchetti A. Analisi di Budget Impact della formulazione depot di buprenorfina a rilascio prolungato per la gestione di pazienti affetti da disturbo da uso di oppiacei. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2021;8:96-104. [CrossRef](#)
4. Bini C, Mennini FS, Marcellusi A, Paoletti M, Tomino C. Analisi di impatto di budget di un nuovo sistema di cura in pazienti affetti da malattia di Parkinson. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2022;9:91-98. [CrossRef](#)
5. 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](#)
6. 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 Jan-Feb;17(1):5-14. [CrossRef PubMed](#)
7. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32(4):1008-1015. [PubMed](#)
8. Giannarou L, Zervas E. Using Delphi technique to build consensus in practice. *Int J Bus Sci Appl Manag*. 2014;9:65-82.
9. Mauskopf J, Stephanie R, Earnshaw, Anita Brogan, Sorrel Wolowacz, Thor-Henrik Brodtkorb. *Budget-Impact Analysis of Health Care Interventions. A Practical Guide*. Springer International Publishing AG; 2017, [CrossRef](#)
10. Tastle WJ, Wierman MJ, Dum Dum UR. Ranking ordinal scales using the consensus measure. *Issues Inf Syst*. 2005;6(2):96-102.
11. Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic evaluation for devices and drugs--same or different? *Value Health*. 2009;12(4):402-404. [CrossRef PubMed](#)
12. Taylor RS, Iglesias CP. Assessing the clinical and cost-effectiveness of medical devices and drugs: are they that different? *Value Health*. 2009;12(4):404-406. [CrossRef PubMed](#)
13. Tarricone R, Callea G, Ogorevc M, Prevolnik Rupel V. Improving the Methods for the Economic Evaluation of Medical Devices. *Health Econ*. 2017;26(suppl 1):70-92. [CrossRef PubMed](#)
14. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie Generale n. 300 del 23.12.1996. [Online](#) (Accessed March 2023)



Cost-effectiveness analysis of abemaciclib with endocrine therapy (ET) versus ET alone for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer in Italy

Alison Davie¹, Sory Traoré¹, Massimo Giovannitti², Giuseppe Pompilio³, Mark Lambton⁴, Esra Cakar⁵, Anuja Chatterjee⁴

¹Eli Lilly & Co., Ltd, Bracknell, Surrey - UK

²Eli Lilly Italy S.p.A., Rome - Italy

³ISHEO, Rome - Italy

⁴OPEN Health Evidence & Access, York - UK

⁵OPEN Health Evidence & Access, Rotterdam - The Netherlands

ABSTRACT

Background: Abemaciclib was recently approved by the European Medicines Agency in combination with adjuvant endocrine therapy (ET) for adult patients with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-), node-positive early breast cancer (EBC) at high risk of recurrence.

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of abemaciclib plus ET vs. ET alone in patients with HR+, HER2-, node-positive EBC at high risk of disease recurrence, from the Italian healthcare system perspective.

Methods: A cohort state transition model was developed with five states: invasive disease-free survival (IDFS), nonmetastatic recurrence, remission, metastatic recurrence, and death. The analysis had a time horizon of 30 years. Individual patient-level data from the monarchE trial (NCT03155997) were used to generate IDFS estimates. Resource use included drug acquisition/administration, best supportive care, terminal care, adverse events, hospitalization, post-progression therapy, and associated resource use in the metastatic disease health state. Health state utilities were derived from monarchE patient-level data and other sources, applying Italian tariffs where feasible.

Results: The estimated total discounted costs (€39,249 vs. €16,806; difference: €22,443) and quality-adjusted life years (QALYs) (11.49 vs. 10.50; difference: 0.99) were higher for abemaciclib plus ET compared with ET alone. The incremental cost-effectiveness ratio was €22,651 per QALY gained. The likelihood of abemaciclib plus ET being cost-effective vs. ET alone was 99% at a willingness-to-pay threshold of €30,000 per QALY gained.

Conclusion: Abemaciclib plus ET is a cost-effective treatment option vs. ET alone for those with HR+, HER2- node-positive EBC at high risk of recurrence in Italy.

Keywords: Abemaciclib, Cost-effectiveness, Early breast cancer, Endocrine therapy, HER2-, HR+

Introduction

Breast cancer has surpassed lung cancer as the most diagnosed cancer globally (1). Approximately 90% of patients with breast cancer have early-stage disease at the time of diagnosis (2). Among patients with early breast cancer (EBC),

approximately 70% have tumors that are hormone receptor positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) (3).

Most patients with HR+, HER2- EBC will not experience disease recurrence with standard therapy (combinations of surgery, radiotherapy, [neo]adjuvant chemotherapy, and [neo]adjuvant endocrine therapy [ET]) (4,5). More than half of all breast cancer recurrences occur within the first 5 years, peaking at 2 years (6). For patients with HR+, HER2- EBC who have high-risk clinical pathologic features, such as a high number of involved regional lymph nodes, larger tumor size, and higher histologic grade, the risk of disease recurrence is higher (4,7). It is important to ensure patients at higher risk of disease recurrence receive optimal adjuvant treatment, with the aim of reducing the risk of metastatic disease. While significant advances have been made in breast cancer treatment, approximately 12,500 deaths were still estimated in 2021 in Italy (8-10).

Received: January 12, 2023

Accepted: August 10, 2023

Published online: September 28, 2023

Corresponding author:

Alison Davie

VEO International

Eli Lilly and Company Ltd.

8 Arlington Square West, Downshire Way

Bracknell, RG12 1PU - UK

Davie_alison@lilly.com



Abemaciclib was recently approved by the European Medicines Agency (EMA) for use in combination with adjuvant ET in adult patients with HR+, HER2-, node-positive EBC at high risk of recurrence (11). It is currently the only cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4 and 6) inhibitor approved for this indication. EMA approval was based on data from the monarchE trial (NCT03155997), a large patient population with HR+, HER2-, node-positive EBC at high risk of recurrence, which was defined by clinical and pathologic features. The monarchE trial demonstrated that 2 years of abemaciclib added to physician's choice of adjuvant ET, for a planned minimum duration of 5 years, resulted in a significant improvement in invasive disease-free survival (IDFS) compared with ET alone (12,13).

The aim of the current study was to assess the cost-effectiveness of abemaciclib combined with ET vs. ET alone in a patient population with EBC comparable to that of the EMA labeled indication (11), from the Italian healthcare system perspective.

Methods

Model overview

A five-state cohort Markov model was developed to evaluate the cost-effectiveness of abemaciclib plus ET vs. ET alone in patients with HR+, HER2-, node-positive EBC at high risk of recurrence. The model health states were IDFS, nonmetastatic recurrence, remission, metastatic disease recurrence, and death (Fig. 1). The cohort started in the IDFS health state and patients could move to nonmetastatic recurrence, metastatic disease, or death. Transitions could occur from the nonmetastatic recurrence health state to remission or death, and from the remission health state to metastatic disease or death.

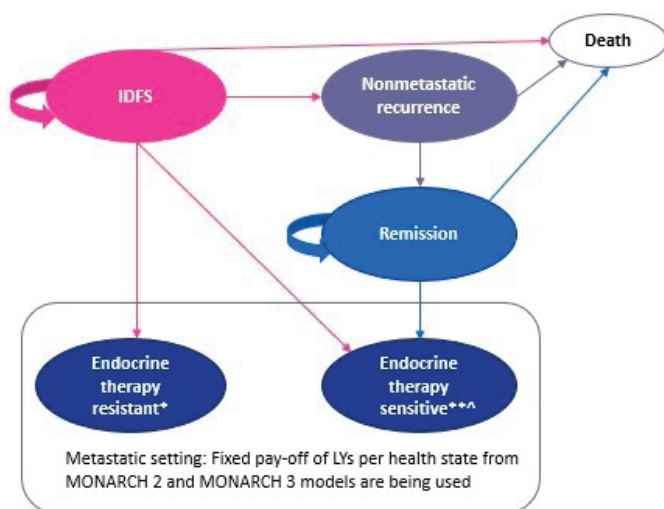


Fig. 1 - Schematic representation of the Markov model structure. *Disease recurrence while receiving or within 12 months of completing prior adjuvant endocrine therapy; **Disease recurrence at least 12 months after completion of prior adjuvant endocrine therapy; ^ Includes treatment with tamoxifen. IDFS = invasive disease-free survival; LYs = life years.

The model had a cycle length of 28 days. Half-cycle correction was applied to account for events not occurring at the start or end of every cycle. Costs and outcomes were calculated over a 30-year time horizon, considering both average age reported for patients and current life expectancy in Italy (14,15), and discounted at an annual rate of 3.0% as recommended by Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (16). The analysis was conducted from the Italian healthcare system perspective. The Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement was used for reporting guidance in the preparation of this article (17,18).

Target population

The patient population was comparable to that of the EMA labeled indication for abemaciclib (11). The population included patients with HR+, HER2-, node-positive EBC at high risk of recurrence, which was defined by clinical and pathologic features as either ≥ 4 positive axillary lymph nodes (pALN) or 1-3 pALN and at least one of the following criteria: tumor size ≥ 5 cm or histologic grade 3.

Treatment comparators and data sources

According to monarchE trial design, maximum time on abemaciclib was 2 years with a minimum planned duration of 5 years for adjuvant ET (12). Clinical guidelines were used to inform the treatments included in the nonmetastatic disease recurrence setting (4,19). As per the monarchE trial, the specific ET used was according to physician's choice in both treatment arms (i.e., anti-estrogen tamoxifen and the aromatase inhibitors anastrozole, exemestane, and letrozole).

State transition and survival model parameters

The model was parametrized using data primarily from the monarchE trial extrapolated to the horizon of interest. The transition probabilities from IDFS health state were governed by the probability of remaining in IDFS health state, which was also the monarchE trial primary endpoint. Additional time-to-event outcomes included overall survival (OS) without distant recurrence and time-to-treatment discontinuation (TTD). Rates of nonmetastatic and metastatic disease recurrence combined with IDFS were required for transition probabilities from IDFS to nonmetastatic and metastatic health states.

To extrapolate beyond the monarchE observed period, the Kaplan-Meier estimate of survival curves of these three time-to-event endpoints were fit to a range of nine parametric and cubic spline models.

The best fitting distributions were selected using the Akaike Information Criterion (AIC) and the Bayesian Information Criterion (BIC) in addition to visual assessment of conformity to the original Kaplan-Meier survival curves. External data and thought leader judgment were also considered for long-term plausibility and external validity. For each of the time-to-event endpoints, the proportional hazards assumption was assessed to determine whether the two treatment arms could be modeled jointly or separately;

this included visual inspection of both the Schoenfeld residuals and corresponding global test. The model selection and diagnostics were made according to National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision Support Unit 14 recommendations (20).

Analyses were carried out using SAS Software 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA; traditional parametric models) and R 3.6.2 Software (cubic spline models).

In the absence of published literature for HER2- EBC, the nonmetastatic recurrence health state was informed by previous health technology assessments in HER2+ EBC (21-23), clinical guidelines (4,19), and clinical expert opinion. Patients were assumed to have a very low risk of experiencing disease metastases during the 12-month treatment period following diagnosis. After 12 months, patients transitioned to remission.

The latest monarchE data cut at the time of the analysis did not have sufficient longer term follow-up data to inform the metastatic setting. The health state was instead informed by data from a broader advanced breast cancer population, which included patients at high risk of disease recurrence, using the MONARCH 2 (24) and MONARCH 3 (25) trials. In this health state, patients were classified as ET-resistant if they experienced disease recurrence while receiving adjuvant ET or within 12 months of completing adjuvant ET. Patients were considered ET-sensitive if they experienced disease recurrence more than 12 months after completing their adjuvant ET.

Resource use

Resource use included drug acquisition and administration, best supportive care, terminal care, adverse events, hospitalizations, post-progression therapies, and associated resources in the metastatic health state. Unit costs were derived from national sources in Italy and previous health technology appraisals. Drugs were costed at the net realized price (effective price paid by the Italian healthcare system). Costs were sourced for the year 2021; when these costs were not available, latest available data were used.

Health state utilities

Health state utilities for IDFS were derived from the EuroQoL 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L) monarchE patient-level data, and applying country-specific current index scores for Italy (26). For the metastatic recurrence health state, EQ-5D-5L utilities were derived from the MONARCH 2 and MONARCH 3 trials and cross-walked to EQ-5D-3L utilities using the algorithm by van Hout et al (27), applying UK utility weights (Tab. I), as per the available metastatic breast cancer models at the time of the cost-effectiveness analysis. This is not expected to affect results, particularly since there is no difference in summary statistics between the EQ-5D-3L and -5L utilities from the monarchE trial. For monarchE, Italian EQ-5D-3L valuation was based on Scalone et al (28) after cross-walk from EQ-5D-5L to EQ-5D-3L utilities using the algorithm by van Hout et al (27). As the data showed no statistically significant difference between treatment arms,

overall utilities were applied to both treatment arms. The base-case analysis used age-adjusted utilities to consider the potential negative effect of age on health-related quality-of-life (HRQoL) (29,30).

For the nonmetastatic recurrence health state, published utility values were used (31), and post-metastatic recurrence utility estimates were applied from the MONARCH 2 and MONARCH 3 trials and literature-based assumptions (without cross-walking).

Assumptions

The key settings and assumptions used in the base-case analysis are provided in Table I. Results are reported in terms of the incremental cost per quality-adjusted life year (QALY) gained.

Sensitivity analyses

Two types of sensitivity analyses were conducted to address the underlying uncertainties in the model and inputs. A one-way (deterministic) sensitivity analysis was run, which modified one input parameter at a time. Low and high values were allocated based on the 95% confidence interval (CI) where applicable/available from the data source. Where no distributional information were available (e.g., standard error), input parameters were varied by $\pm 20\%$ of the mean estimate.

A probabilistic sensitivity analysis (PSA) was conducted by assigning distributions to input parameters and sampling from these distributions. The type of distribution was based on the upper and lower bounds that each parameter is constrained between. For example, a beta distribution was used for values that ranged between 0 and 1, and a gamma distribution was used for costs and resource use estimates, which is appropriate for variables that are always positive and have skewed distributions. In total, 1000 iterations were run as the model outcomes stabilized at approximately 500 iterations.

Results

In the base-case analysis, estimated total discounted costs (€39,249 vs. €16,806; difference: €22,443) and QALYs (11.49 vs. 10.50; difference: 0.99) were higher for abemaciclib plus ET compared with ET alone, respectively. The addition of up to 2 years of abemaciclib to adjuvant ET resulted in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of €22,651 per QALY gained.

Drug acquisition was the main driver of costs in the abemaciclib plus ET arm, largely due to the higher cost of abemaciclib (Fig. 2A). For patients receiving ET alone, total cost in the metastatic setting was the key driver. This was specifically due to the use of CDK4 and 6 inhibitors (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib). The CDK4 and 6 inhibitors plus ET are the mainstay of treatment for patients with metastatic breast cancer who have not received a prior CDK4 and 6 inhibitor plus ET. Most patients in the abemaciclib plus ET cohort who had metastatic recurrence received ET, with one-third of patients with ET-resistant disease receiving ET plus



TABLE I - Base-case settings and assumptions

Setting	Option for base case
Population	HR+, HER2-, node-positive, high-risk EBC. High risk was defined as either ≥ 4 pALN, or 1-3 pALN and at least one of the following criteria: tumor size ≥ 5 cm or histologic grade 3
Perspective	Italian healthcare system perspective
Time horizon	30 years
Cycle length	28 days
Discount rate QALYs	3.0%
Discount rate costs	3.0%
Intervention	Abemaciclib + physicians' choice ET
Comparator	Physicians' choice ET alone
Survival curve used for cost estimates	<ul style="list-style-type: none"> • TTD for active treatment costs of abemaciclib + ET and ET • IDFS—disease management and background therapy • OS without distant recurrence—terminal care costs for IDFS, nonmetastatic recurrence, and remission health states
Endpoint for utility estimates	<ul style="list-style-type: none"> • IDFS utility values were derived from the EQ-5D-5L monarchE patient-level data, and applying country-specific current index scores for Italy (26) • Published utility values for nonmetastatic disease health states (31) • EQ-5D-5L cross-walked 3L utilities using van Hout algorithm (27) from the global MONARCH 2 and MONARCH 3 cost-effectiveness models for the ET-resistant and ET-sensitive metastatic recurrence health state utilities, respectively • Post-metastatic recurrence utility estimates applied from the abemaciclib ABC trials (MONARCH 2 and MONARCH 3) and literature-based assumptions
Consideration of extrapolations	<ul style="list-style-type: none"> • Yes, TTD from last data point of monarchE AFU1 data cut (April 1, 2021) until Year 5, when the clinical stopping rule is introduced • Yes, IDFS and OS with distant relapse, for the full-time horizon chosen by the user
Survival curve fitting	Dependent model fitting for IDFS and OS without distance recurrence
IDFS distribution	Log-logistic distribution following internal validity checks and assessment of external evidence
Long-term treatment effect	Waning of treatment effect assumed after 8 years until the crossing of the ET hazard rate with the general population mortality
NMR tunnel state duration	All patients who experience an NMR are assumed to receive additional adjuvant therapy for 12 months. After 12 months, patients are assumed to either transition into the remission health state or die due to all-cause mortality
OS without distant recurrence distribution	Exponential distribution following internal validity checks. Hazard of dying in IDFS health state assumed same as hazard of dying in the NMR and REM health states
TTD distribution	Extrapolations carried out using Hazard spline 2 knot. Clinical stopping rule at 2 years for abemaciclib and 5 years for ET was applied
Probability of recurrence	<ul style="list-style-type: none"> • Transitions from IDFS health state: constant proportion over time between nonmetastatic recurrence and metastatic recurrence • Transitions from REM health state: constant monthly probability of transition from remission to the metastatic health state
Consideration of subsequent therapies	<ul style="list-style-type: none"> • Yes, clinical guidelines inform the treatments included in the nonmetastatic disease recurrence setting • Yes, treatments prescribed for ET-resistant and ET-sensitive metastatic disease recurrence health state have been included based on the abemaciclib cost-effectiveness models for ABC (MONARCH 2 and MONARCH 3, respectively)
Consideration of second primary neoplasm cancer events	<ul style="list-style-type: none"> • No, other than when a patient enters the nonmetastatic recurrence health state
Maximum or minimum time on treatment	monarchE clinical trial, ET clinical guidelines <ul style="list-style-type: none"> • 2 years for abemaciclib (maximum) • 5 years for ET (minimum)
Wastage considered	No/NA all oral treatments modeled
Hospitalization costs	<ul style="list-style-type: none"> • Dictated by the monarchE trial
Age-adjusted utilities	Yes

ABC = advanced breast cancer; AFU1 = additional follow-up one; EBC = early breast cancer; EQ-5D-5L, 3L = EuroQoL 5-dimension 5-level, 3-level; ET = endocrine therapy; HER2- = human epidermal receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor positive; IDFS = invasive disease-free survival; NA = not applicable; NMR = nonmetastatic recurrence; OS = overall survival; pALN = positive axillary lymph nodes; QALYs = quality-adjusted life years; REM = remission; TTD = time-to-treatment discontinuation.

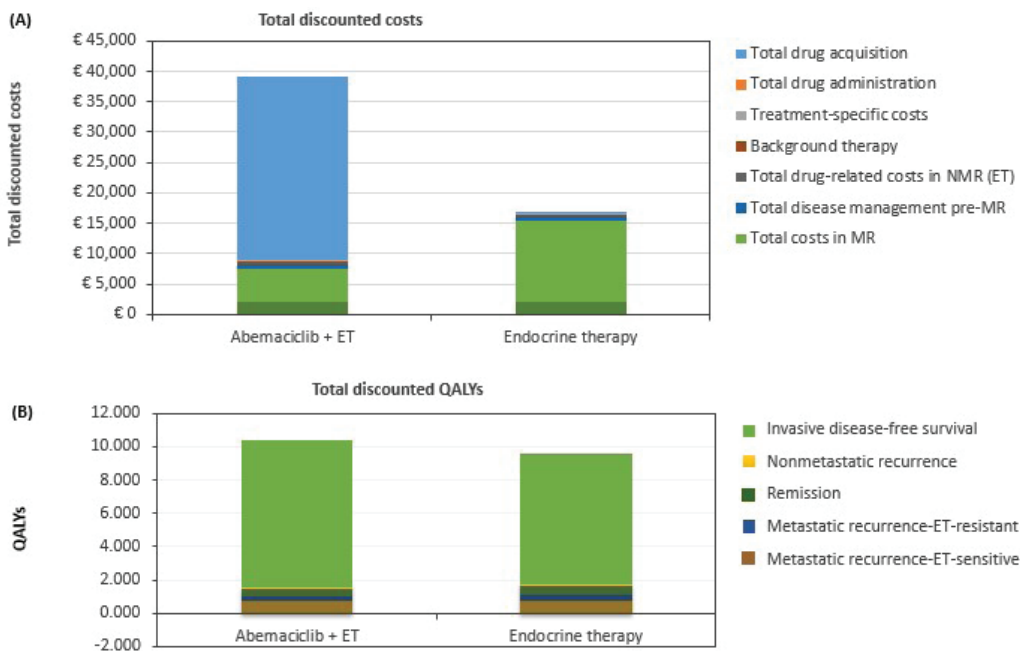


Fig. 2 - Breakdown of total discounted costs (A) and QALYs (B) by category for abemaciclib plus ET and for ET alone. ET = endocrine therapy; MR = metastatic recurrence; NMR = nonmetastatic recurrence; QALYs = quality-adjusted life years.

everolimus. Total discounted costs in the metastatic disease recurrence health state were €5,408 (abemaciclib plus ET) vs. €13,349 (ET alone).

In terms of HRQoL (Fig. 2b), the IDFS health state was an important contributor of QALY gains in both treatment arms (86% and 83% of total QALYs for abemaciclib plus ET and ET alone, respectively). For this health state, the addition of abemaciclib resulted in incremental QALY gains of 1.14 relative to ET alone (9.86 vs. 8.72, respectively). Total QALYs in the metastatic recurrence health state were lower for abemaciclib plus ET relative to ET alone (total: 1.01 vs. 1.14; 0.27 vs. 0.39 [ET-resistant]; 0.74 vs. 0.75 [ET-sensitive]). The QALY gain in the ET arm was also driven by the use of CDK4 and 6 inhibitors.

The deterministic one-way sensitivity analysis showed the model was most sensitive to the proportion of patients moving to nonmetastatic recurrence, irrespective of treatment received (ICER range: €16,648 to €38,932; Fig. 3). Changes to other parameters resulted in small changes to the ICER.

The PSA showed a moderate degree of uncertainty in the QALY outcomes for both abemaciclib plus ET and ET alone (Fig. 4). All simulations were in the north-eastern quadrant of the cost-effectiveness plane, indicating that abemaciclib plus ET results in an improvement in QALYs but at a higher cost compared with ET alone. Cost-effectiveness acceptability curves indicated that the likelihood of abemaciclib plus ET being cost-effective compared with ET alone was 99% at a willingness-to-pay threshold of €30,000 per QALY gained (Fig. 5).

Discussion

Although several cost-effectiveness analyses have been conducted in HR+ EBC, most have focused on HR+, HER2+ EBC (19-21). We did not identify any other analyses that were representative of the monarchE patient population.

This cost-effectiveness analysis was informed by the first model for the monarchE specific population, which has been reviewed and recommended by NICE in the UK (32). The model showed that up to 2 years of abemaciclib administered with a minimum of 5 years of adjuvant ET is a cost-effective treatment option, from the Italian healthcare system perspective. The primary driver of costs for the abemaciclib plus ET arm was the abemaciclib drug acquisition costs in the IDFS health state. Due to delayed or avoided distant recurrence, substantial QALY gains were also estimated for abemaciclib plus ET vs. ET alone in the IDFS health state. The upfront cost of abemaciclib was offset in ET alone by the higher cost of treating more patients in the metastatic setting. The use of the CDK4 and 6 inhibitors in the metastatic recurrence health state showed higher costs and QALY gains for patients initially receiving adjuvant ET alone. Due to an absence of clinical data, based on expert opinion, it was assumed that patients receiving abemaciclib in the EBC setting would not be retreated (rechallenged) with a CDK4 and 6 inhibitor in the metastatic setting. It is acknowledged that a proportion of patients, likely among those in the ET-sensitive pathway, would be rechallenged with a CDK4 and 6 inhibitor and that payers may consider covering the additional cost of a second CDK4 and 6 inhibitor in certain circumstances. The size of the proportion that may be eligible for rechallenge is unknown.

The deterministic and probabilistic analyses showed that the ICER results were most sensitive to changes in the proportion of patients moving from IDFS to the nonmetastatic recurrence health state. ICER results were generally favorable when compared with commonly used/accepted cost-effectiveness or willingness-to-pay thresholds for health technologies in Europe and the USA (33-36), including Italy (37). Median ICER values for innovative oncologic therapies

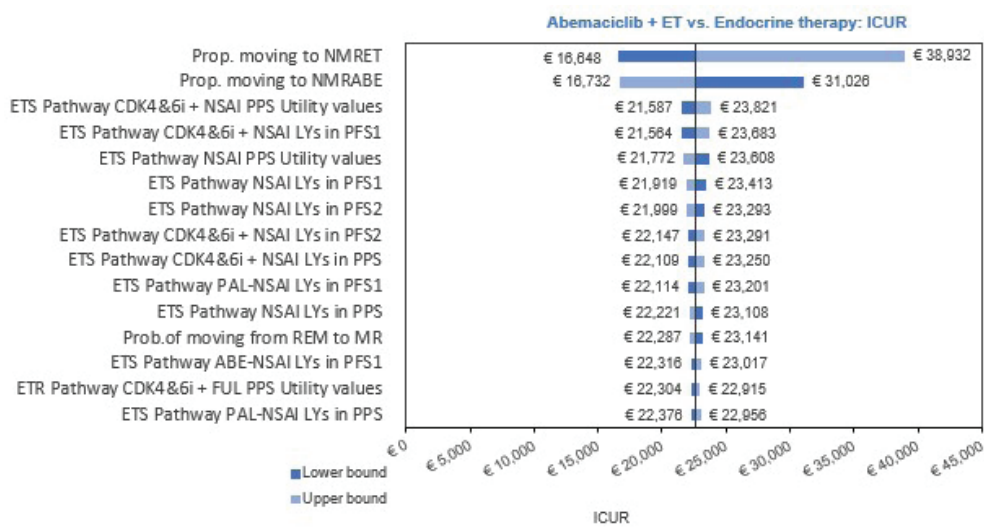


Fig. 3 - Results of one-way (deterministic) sensitivity analysis. ABE = abemaciclib; CDK4&6i = cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors; ET = endocrine therapy; ETR = endocrine therapy resistant; ETS = endocrine therapy sensitive; FUL = fulvestrant; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; LY = life years; MR = metastatic recurrence; NMRABE = nonmetastatic recurrence—abemaciclib; NMRET = nonmetastatic recurrence—endocrine therapy; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; PFS = progression-free survival; PFS1 = progression-free survival first-line advanced breast cancer; PFS2 = progression-free survival second-line advanced breast cancer; PPS = post-progression survival; Prop = proportion; REM = remission.

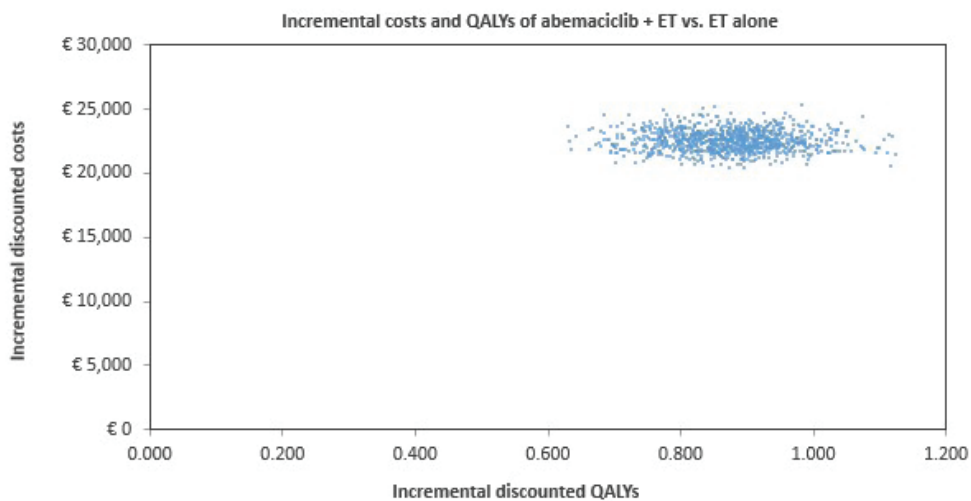


Fig. 4 - Results of probabilistic sensitivity analysis. ET = endocrine therapy; QALYs = quality-adjusted life years.

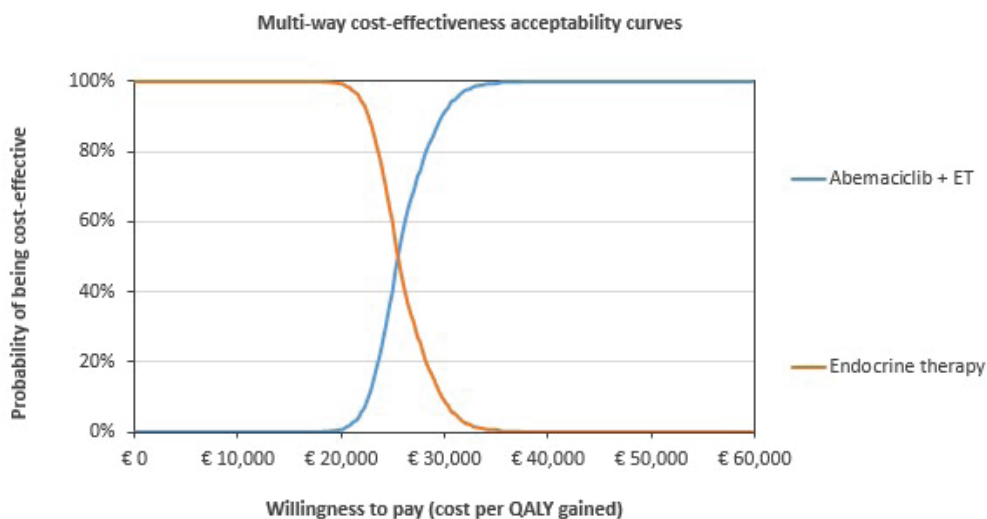


Fig. 5 - Cost-effectiveness acceptability curves for abemaciclib plus ET and for ET alone. ET = endocrine therapy; QALY = quality-adjusted life year.

approved by AIFA in the period 2010-2013 ranged from €53,273 (for drugs with statistically significant OS gains) to €69,568 per life year gained (for drugs with nonsignificant OS differences) (38). In Italy, price and reimbursement for new medicines are simultaneously negotiated by AIFA and the relevant pharmaceutical company (39).

There are several limitations related to the data and assumptions used to populate this model. Although monarchE met its primary endpoint, the follow-up time for the trial meant data were relatively immature for the purpose of extrapolating lifetime outcomes. In our analysis, we used clinical data from the latest data cut available at the time of the analysis. Paucity of clinical data outside of the monarchE trial prevented external validation of the OS without distant metastatic recurrence extrapolations. We relied on internal validation from the monarchE trial, which was the most recent and relevant data source for this population. This could introduce bias by over- or underestimating long-term survival outcomes. The assumption of a constant risk of disease recurrence or death is not reflective of a monarchE population, as the post-nonmetastatic recurrence pathway and the nonmetastatic recurrence death rate assumptions were informed by data from a HER2+ population. The model does not allow a second primary neoplasm cancer event to be captured in the EBC pathway, other than when a patient enters the nonmetastatic disease recurrence health state. Despite these limitations, the sensitivity analyses results support findings of the base-case analysis that abemaciclib plus ET is a cost-effective treatment, from the Italian healthcare system perspective.

Conclusion

The addition of up to 2 years of abemaciclib to a minimum 5 years of adjuvant ET was cost-effective compared with ET alone for patients with HR+, HER2-, node-positive EBC at high risk of disease recurrence in Italy.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge Greg Plosker and Caroline Spencer (Rx Communications, Mold, UK) for medical writing assistance with the preparation of this manuscript.

Disclosures

Conflict of interest: Alison Davie, Sory Traoré, and Massimo Giovannitti are employees of Eli Lilly and Company. Giuseppe Pompilio has no conflicts of interest to declare. Mark Lambton, Esra Cakar, and Anuja Chatterjee are employees of OPEN Health Evidence & Access, which received funding from Eli Lilly and Company for consulting. Financial support: This study was funded by Eli Lilly and Company.

References

1. Cancer.Net. Breast cancer: statistics. [Online](#). Accessed August 2023.
2. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2019–2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019. [Online](#). Accessed October 2022.
3. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju055. [CrossRef PubMed](#)
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. [CrossRef PubMed](#)
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-1352. [CrossRef PubMed](#)
6. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment – a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(5):800-809. [CrossRef PubMed](#)
7. Mamounas EP, Tang G, Paik S, et al. 21-Gene recurrence score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):69-77. [CrossRef PubMed](#)
8. AIOM. AIRTUM, SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia 2020. [Online](#). Accessed September 2022.
9. AIOM. I numeri del cancro 2021. [Online](#). Accessed September 2022.
10. AIOM. AIRO, A.N.I.S.C, SIAPEC-IAP, SICO, SIRM. Linee Guida Neoplasie della Mammella. Edizione 2021, aggiornata a 11.11.2021b. [Online](#). Accessed September 2022.
11. European Medicines Agency (EMA). Abemaciclib (Verzenio®) summary of product characteristics. [Online](#). Accessed May 2022.
12. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-3998. [CrossRef PubMed](#)
13. Toi M, Boyle F, Im Y-H, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy: efficacy results in monarchE cohort 1. *Oncologist*. 2023;28(1):e77-e81. [CrossRef PubMed](#)
14. ISTAT. 2021. Noitalia2022. [Online](#). Accessed January 2023.
15. Tagliabue G, Fabiano S, Contiero P, et al; AIRTUM Working Group. Molecular subtypes, metastatic pattern and patient age in breast cancer: an analysis of Italian network of cancer registries (AIRTUM) data. *J Clin Med*. 2021;10(24):5873. [CrossRef PubMed](#)
16. AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019. [Online](#). Accessed January 2023.
17. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al; CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *Value Health*. 2022;25(1):3-9. [CrossRef PubMed](#)
18. 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](#)
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer (Version 2.2022). [Online](#). Accessed May 2022.
20. Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by



- the Decision Support Unit. 2011 (updated 2013);(0). [Online](#). Accessed November 2022.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer [Technology Appraisal Guidance TA632] 2020. [Online](#). Accessed January 2023.
 22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab [Technology Appraisal Guidance TA612] 2019a. [Online](#). Accessed January 2023.
 23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer [Technology Appraisal Guidance TA569] 2019b. [Online](#). Accessed January 2023.
 24. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-2884. [CrossRef PubMed](#)
 25. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-3646. [CrossRef PubMed](#)
 26. Finch AP, Meregaglia M, Ciani O, Roudijk B, Jommi C. An EQ-5D-5L value set for Italy using videoconferencing interviews and feasibility of a new mode of administration. *Soc Sci Med*. 2022;292:114519. [CrossRef PubMed](#)
 27. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-715. [CrossRef PubMed](#)
 28. Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, et al. Italian population-based values of EQ-5D health states. *Value Health*. 2013;16(5):814-822. [CrossRef PubMed](#)
 29. Ara R, Wailoo A. NICE DSU technical support document 12: the use of health state utility values in decision models. 2011a. [Online](#). Accessed January 2023.
 30. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health*. 2011b;14(4):539-545. [CrossRef PubMed](#)
 31. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073-1081. [CrossRef PubMed](#)
 32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence [Technology Appraisal Guidance TA810]. 2022. [Online](#). Accessed January 2023.
 33. Brouwer W, van Baal P, van Exel J, Versteegh M. When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making. *Eur J Health Econ*. 2019;20(2):175-180. [CrossRef PubMed](#)
 34. Cherla A, Renwick M, Jha A, Mossialos E. Cost-effectiveness of cancer drugs: comparative analysis of the United States and England. *EClinicalMedicine*. 2020;29-30:100625. [CrossRef PubMed](#)
 35. Ryen L, Svensson M. The willingness to pay for a quality adjusted life year: a review of the empirical literature. *Health Econ*. 2015;24(10):1289-1301. [CrossRef PubMed](#)
 36. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness – the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014;371(9):796-797. [CrossRef PubMed](#)
 37. 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](#)
 38. Martone N, Lucioni C, Mazzi S, et al. Valutazione di costo-efficacia dei nuovi farmaci oncologici immessi sul mercato italiano. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2014;1(2):31-43.
 39. Villa F, Tutone M, Altamura G, et al. Determinants of price negotiations for new drugs. The experience of the Italian Medicines Agency. *Health Policy*. 2019;123(6):595-600. [CrossRef PubMed](#)

Il bisogno insoddisfatto: definizioni, evidenze di letteratura e implicazioni per l'HTA

Claudio Jommi¹, Michela Meregaglia^{1,2}, Carmine Pinto³

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

²Cergas, SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi - Italy

³Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS Arcispedale di Reggio Emilia - Italy

Unmet need: definitions, literature evidence and implications for HTA

The present paper illustrates the definition of unmet need provided by the peer-reviewed literature and the Health Technology Assessment (HTA) authorities across Europe in the assessment and appraisal process and within the early access schemes for medicines.

The analysis relied on a descriptive review of the peer-reviewed literature and HTA documents on the definition of need (disease severity) and the way it is satisfied (existence and validity of alternatives).

HTA agencies were found using (i) a narrow definition of need, focused on the clinical impact and the impact on health-related quality of life of the disease and (ii) a broad definition of comparators, including treatments used off-label in the clinical practice. Most of the contributions of the literature advocated for a broader definition of need, including additional dimensions (for example, the socio-economic impact of the disease) and the effects of existing treatments beyond their risk-benefit profile (for example, acceptability to patients).

On the one hand, these contributions should be considered by HTA agencies, considering its multi-disciplinary and multi-stakeholder nature. On the other one, the explicit inclusion of the unmet need domains, at present disregarded, should depend on the decisions taken on the ground of the assessment.

Keywords: Early Access, Health Technology Assessment, Unmet need

Introduzione

Il presente articolo illustra una riflessione strutturata sul concetto di bisogno insoddisfatto (*unmet need*), nell'ambito della tutela della salute, riflessione che si è sostanziata:

- in una ricognizione degli elementi chiave della sua definizione e del suo potenziale utilizzo nelle politiche di regolazione dell'accesso ai farmaci;
- in una revisione descrittiva (non sistematica) di letteratura scientifica (*peer-reviewed*) e grigia sulla definizione di bisogno insoddisfatto e sulle aree di incertezza in riferimento a una valutazione sia di reale impatto che di riconoscimento formale;

- in alcune riflessioni conclusive che possono essere di supporto a un'eventuale revisione del sistema di valutazione dell'*unmet need*.

Un quadro di riferimento

Il bisogno insoddisfatto, nell'ambito dei sistemi di tutela della salute, presenta due accezioni (1). La prima, più ampia, è di natura programmatica e consiste nell'individuazione delle aree di maggiore bisogno e nell'indirizzo, verso tali aree, degli investimenti in R&S (Ricerca e Sviluppo), con riferimento sia alle politiche pubbliche sia alle scelte di impresa. Una seconda accezione, più ristretta e di natura valutativa, è riferita al posizionamento di una nuova tecnologia sanitaria rispetto al livello di bisogno insoddisfatto. In questa seconda accezione, l'*unmet need* è una delle dimensioni dell'HTA (*Health Technology Assessment*), a supporto della definizione dell'innovatività (p. es., in Italia) e delle condizioni di accesso (p. es., prezzo e rimborso) e di utilizzo (p. es., indirizzo al comportamento prescrittivo). Il presente contributo fa riferimento alla seconda accezione e, in particolare, alle terapie farmacologiche.

I due termini "bisogno" e "insoddisfatto", per quanto intrinsecamente collegati (la soddisfazione di un bisogno diminuisce l'entità del bisogno stesso), possono essere utilmente separati ai fini di una valutazione della dimensione stessa dell'*unmet need* e del suo impatto.

Received: July 2, 2023

Accepted: August 28, 2023

Published online: October 2, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale
Largo Donegani 2
28100 Novara - Italy
claudio.jommi@uniupo.it



Il concetto di bisogno può essere declinato in relazione alla prospettiva di lettura della gravità della patologia. La letteratura fa in genere riferimento a una visione più o meno allargata di “*medical need*” (2) o più o meno inclusiva di “*therapeutic need*” (3,4). In questa sede si preferisce utilizzare un approccio che evidenzi in modo più chiaro, attraverso terminologie distinte, la prospettiva di visione del “bisogno”. In una prima prospettiva, di natura clinica (*clinical* o *medical need*), la gravità della patologia (e quindi l’entità del bisogno) viene letta in termini prognostici di sopravvivenza (durata della vita attesa alla diagnosi). In una prospettiva più ampia (*health need*), viene colto anche l’impatto sulla qualità di vita dei pazienti correlata allo stato di salute. In una prospettiva ancora più ampia (*need*), viene misurato l’impatto del trattamento della malattia sulla qualità di vita non collegata allo stato di salute (p. es., modalità di somministrazione dei farmaci complesse che richiedono al paziente frequenti accessi in ospedale) o della patologia stessa e del suo trattamento su dimensioni diverse dalla qualità di vita, come la perdita di produttività, che includono gli effetti sulle condizioni lavorative (p. es., un farmaco può consentire periodi temporali di controllo di malattia che possono lasciare invariata la sopravvivenza, ma impattare in maniera rilevante sulla produttività lavorativa del paziente).

Nel prosieguo si farà riferimento genericamente all’espressione *unmet need*, a meno che i documenti da cui sono state tratte le evidenze non specifichino “*medical/clinical*” o “*health*” (in questo caso il termine “*medical/clinical*” o “*health*” verrà inserito tra parentesi tra “*unmet*” e “*need*”).

È importante sottolineare come i due fattori (impatto sulla salute e impatto sulla qualità di vita non collegata allo stato di salute) possano essere interdipendenti. Per un paziente, sapere di poter disporre in futuro di una terapia efficace può avere un effetto che agisce su dimensioni diverse dalla salute (5). Al contrario, una maggiore aderenza al trattamento, in quanto la terapia risulta più accettabile per il paziente (6), ha un effetto sulla sua stessa efficacia (7).

Un’ulteriore accezione di bisogno insoddisfatto è quella di *unmet care need*, recentemente indagata nell’ambito dell’indagine europea *EU Statistics on Income and Living Conditions* (EU-SILC), che fa riferimento alle difficoltà di accedere ai servizi sanitari a causa principalmente di costi elevati, tempi di attesa o distanza da percorrere (8). Tale accezione, per quanto richiami il concetto di *unmet need*, è però prevalentemente *out-of-scope*, in quanto riferita a problematiche di accesso collegate al contesto socio-economico e non alle caratteristiche intrinseche delle terapie.

Nella pratica dell’HTA, la prospettiva adottata (ampia o ristretta all’impatto clinico) dipende da tre fattori:

- il ruolo che viene attribuito alla salute, vale a dire quanto viene valorizzato l’impatto della salute sul sistema socio-economico; questo aspetto condiziona anche l’entità delle risorse allocate non solo al sistema sanitario, ma più in generale alle politiche che agiscono sugli stili di vita delle persone e che impattano sulla loro salute (4);
- il coinvolgimento paritario dei portatori di interesse e nello specifico dei decisori e degli utilizzatori finali, vale a dire pagatori, clinici e pazienti, nella valutazione del bisogno insoddisfatto, nel contesto più ampio dell’HTA (9);

- l’evoluzione nel tempo del concetto stesso di salute verso un’ideale convergenza verso la definizione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di salute come stato di “completo benessere fisico, psichico e sociale” (10).

In questo senso il sistema di prioritizzazione dei bisogni deve far fronte da una parte a una legittima crescita delle aspettative della popolazione e, dall’altra, alla necessità comunque di indirizzare l’uso di risorse per definizione scarse verso i bisogni più rilevanti.

Il concetto di “insoddisfazione” può essere letto in modo finalistico, vale a dire quanto nei fatti la prognosi di una malattia sia migliorata per effetto della presenza e dell’uso di tecnologie sanitarie, o strumentale, vale a dire in termini di inclusione/esclusione di terapie alternative a quelle di cui si effettua una valutazione di HTA. Il primo aspetto è certamente più rilevante, ma il secondo aiuta a definire in modo più specifico il posizionamento di una nuova alternativa terapeutica (cosiddetto “posto in terapia”) e a determinarne il valore comparativo e, quindi, la coerenza tra valore e costo.

Nello specifico, il concetto di “insoddisfazione” può prevedere un approccio più o meno inclusivo di alternative, passando da assenza di alternative terapeutiche ad assenza di valide alternative terapeutiche sotto il profilo clinico e ad assenza di valide alternative anche nella prospettiva dei pazienti.

La valutazione della validità delle alternative terapeutiche, a sua volta, richiede:

- una definizione che, collegata al concetto stesso di bisogno, può essere interpretata in senso più o meno restrittivo come: efficacia clinica, validità terapeutica, che integra l’impatto clinico con la qualità di vita collegata allo stato di salute, e validità sociale, che integra l’impatto terapeutico, con fattori non collegati allo stato di salute, ma impattanti sulla qualità di vita dei singoli pazienti e della società nel suo complesso;
- l’individuazione, in collaborazione con esperti e in ottica multi-disciplinare, degli indicatori (p. es., valutazione degli *endpoint* surrogati) e degli strumenti/metodi più idonei di misurazione degli effetti di alternative (qualità degli studi clinici e degli studi di valutazione degli esiti di salute e dell’esperienza riportata dai pazienti), affinché vi siano una rappresentazione e una comprensione di tutti i domini specificati sopra e il peso assoluto e relativo di ciascuno di essi.

La valutazione del grado di bisogno insoddisfatto, assoluto o relativo (*ranking*), può essere utilizzata essenzialmente in due tipologie di politiche pubbliche. Le prime sono le politiche di prioritizzazione dell’accesso, in termini sia regolatori (approvazione del farmaco) che di rimborsabilità. Il bisogno insoddisfatto può essere poi considerato come componente del valore nel sistema di determinazione/negoziazione del prezzo ispirato a una logica *value-based*: per esempio, utilizzando valori-soglia del rapporto incrementale di costo-efficacia maggiori in caso di farmaci per indicazioni a elevato bisogno insoddisfatto (nel caso tali valori-soglia vengano utilizzati per rimborsabilità e prezzi).

Le evidenze di letteratura

Con riferimento alla letteratura scientifica, sono stati consultati database bibliografici (Embase, Pubmed, Google Scholar), usando come parole chiave “*unmet need*” e “*medical*” o “*clinical*” o “*health*” per gli anni 2018–2023 ed estratti solo i *paper* che affrontassero aspetti definitori e generalisti, vale a dire non riferiti a specifiche patologie.

Per la letteratura grigia si è fatto riferimento a motori di ricerca e ai siti dei soggetti che effettuano valutazioni di HTA ed esprimono giudizi (p. es., *ranking* di beneficio insoddisfatto) nei principali Paesi europei (Francia, Germania, Italia, Spagna, Regno Unito).

A fronte di una massa imponente di riferimenti bibliografici, i *paper peer-reviewed* che hanno affrontato aspetti definitori sono quattro (1,3-4,9,11), e peraltro, la bibliografia in essi contenuta conferma la scarsità di contributi sul tema. Un quinto recente *paper* (12) ha invece affrontato il tema del bisogno insoddisfatto come *driver* della scelta degli investimenti in ricerca e, quindi, in una prospettiva programmatica più che di applicazione all’HTA.

Il riferimento più rilevante è un *paper* pubblicato nel 2019 (9) che riporta i risultati di uno studio finalizzato a individuare la definizione corrente di *unmet (medical) need* in letteratura e a discutere tali risultati con i portatori di interesse (*stakeholder*, vale a dire autorità regolatorie, soggetti pagatori, organizzazioni di professionisti sanitari, associazioni di pazienti, imprese, ecc.) attraverso confronti semi-strutturati e *workshop*.

In generale, la revisione ha individuato 16 definizioni di *unmet need* di cui:

- tutte citano la presenza/validità di terapie alternative: il 18% solo la presenza e la numerosità, il 44% la validità e il 38% la necessità di produrre evidenze di beneficio incrementale per l’accesso al rimborso (valutazione indiretta della validità delle terapie esistenti);
- il 38% cita la gravità/severità/*burden* di patologia, non meglio specificati;
- il 6% (di fatto 1 su 16) cita la dimensione della popolazione *target*.

La discussione con gli *stakeholder* ha evidenziato, non sorprendentemente, come la definizione di *unmet (medical) need* sia fortemente condizionata dall’obiettivo, dal *framework* di riferimento della valutazione (che dipende, tra gli altri aspetti, dalla prospettiva adottata nella valutazione di impatto di una patologia) e dagli *stakeholder* interpellati (9). I pagatori hanno, per esempio, espresso l’esigenza di avere dati solidi di impatto delle patologie e dei trattamenti sulla salute. I pazienti hanno sottolineato l’importanza di avere un concetto estensivo di bisogno che includa aspetti di qualità di vita non necessariamente collegati allo stato di salute (p. es., l’accettabilità della terapia) e di impatto socio-economico della malattia. I soggetti che svolgono HTA a supporto delle decisioni dei pagatori hanno segnalato come, oltre alle dimensioni di impatto sulla salute, sia rilevante il livello di qualità delle prove e di incertezza degli esiti. Le imprese, oltre a sostenere un approccio olistico del concetto di bisogno, hanno evidenziato l’importanza di valutazioni di *unmet need* il più possibile strutturate.

Per quanto esistano elementi di differenziazione, gli *stakeholder* interpellati da Vreman et al. (9) hanno evidenziato che la dimensione della popolazione *target* non rappresenta un *driver* dell’*unmet need* sia nel senso che una popolazione più ampia meriti una maggiore attenzione in quanto numericamente più impattante sia nel senso opposto che il bisogno sia maggiore quando il *target* è più ristretto, essendo minore la probabilità di sviluppo di terapie per tale popolazione *target*. Tale aspetto può essere rilevante nelle politiche di programmazione *ex ante*, fornendo, come di fatto è avvenuto, sistemi di incentivo allo sviluppo di soluzioni terapeutiche per malattie rare e orfane di trattamento. Tuttavia, la rarità non è di per sé coincidente con un bisogno insoddisfatto. È la minore probabilità che le imprese sviluppino farmaci per malattie rare (essendo la struttura dei costi delle imprese farmaceutiche sbilanciata su quelli fissi e, con riferimento ai costi di R&S, sommersi) a richiedere attenzione per lo sviluppo di farmaci per queste patologie.

Il secondo *paper* ha sottolineato l’esigenza di avere una definizione il più possibile inclusiva delle diverse prospettive degli *stakeholder* (11). Ciò richiede un loro coinvolgimento non solo nel processo di HTA, aspetto che viene peraltro richiamato nella definizione stessa di HTA come valutazione multi-disciplinare e *multi-stakeholder*, ma anche nella definizione *ex ante* del *framework* di riferimento per la valutazione del bisogno insoddisfatto. Un coinvolgimento nel processo, ma non nel *framework*, rischia di ridurre i margini di consenso; l’opposto rischia di ridurre la legittimazione delle scelte basate sulla valutazione.

Il terzo *paper*, recentemente pubblicato, propone alcune riflessioni di un gruppo di lavoro multi-disciplinare e *multi-stakeholder* sul tema dell’*unmet (clinical) need* in Italia (1). In sintesi, le raccomandazioni del gruppo di lavoro sono che:

- il concetto di bisogno (e di rilevanza della patologia) sia allargato, includendo il *burden* di patologia nella prospettiva dei pazienti e dei *caregiver*, gli effetti dei trattamenti esistenti sulla qualità di vita non collegata allo stato di salute (p. es., accettabilità/*convenience* per i pazienti) e le conseguenze che quest’ultima determina in relazione all’aderenza al trattamento;
- per quanto il *framework* di riferimento per la valutazione del bisogno (clinico) insoddisfatto sia unico, lo stesso debba essere declinato per patologia, in quanto alcuni indicatori clinici di impatto delle terapie (essenzialmente, gli *endpoint* surrogati) sono specifici per patologia;
- la valutazione dell’entità del bisogno (clinico) insoddisfatto debba avvenire con il contributo degli *stakeholder* (in particolare gli utilizzatori finali, vale a dire clinici e pazienti);
- tale valutazione possa essere effettuata ben prima del lancio di un nuovo farmaco (o dell’estensione della sua indicazione), in quanto le conoscenze sul bisogno insoddisfatto sono già disponibili;
- il concetto di alternative debba essere ristretto a farmaci effettivamente accessibili e, quindi, in primo luogo, rimborsati dal SSN (Servizio Sanitario Nazionale).

Un’analisi molto simile riporta le riflessioni di esperti del sistema sanitario belga interrogati da KCE (*Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg – Belgian Healthcare*

Knowledge Centre) (3,4). Tale riflessione è partita dalla definizione di bisogno (clinico) insoddisfatto, inteso, nel sistema belga di HTA, in senso restrittivo come patologia grave che mette a rischio di vita i pazienti, e dall'individuazione di alternative disponibili, considerando solo l'assenza di terapie alternative rimborsate.

Con riferimento al bisogno, gli esperti hanno suggerito di ampliare la valutazione di impatto della patologia, includendo dimensioni che vanno al di là degli effetti su sopravvivenza e qualità di vita collegata allo stato di salute, quali il benessere psico-sociale, la fragilità dei pazienti e l'impatto sulla qualità di vita dei *caregiver*. Rispetto al tema delle alternative disponibili, l'indicazione è quella di considerare il bisogno insoddisfatto anche quando le terapie disponibili sono complesse da gestire per il paziente, in termini, per esempio, di somministrazioni ripetute e di frequenti accessi in ospedale.

L'ultimo studio tratto dalla letteratura e qui citato per completezza ha affrontato, in prospettiva programmatica e non di valutazione HTA, i fattori esplicativi delle scelte di investimento in ricerca per farmaci (12). L'analisi è stata effettuata tramite una *survey* rivolta a un *pool* di esperti accademici e di impresa in materia di R&S. Lo studio ha evidenziato come il dominio "*medical need and societal values*" rappresenti uno dei tre fattori maggiormente impattanti sulle scelte di ricerca in campo farmaceutico, insieme all'accesso a tecnologie e dati e alla possibilità di collaborazioni multi-disciplinari.

La considerazione degli *unmet need* nell'HTA

Le definizioni di bisogno insoddisfatto di soggetti che svolgono attività di HTA (o valutazioni di domini inclusi nell'HTA) sono state analizzate per i principali Paesi europei in cui tali definizioni sono state rintracciate: Belgio, Francia, Italia, Inghilterra, Scozia e Spagna. Tali definizioni sono collegate a decisioni che condizionano l'accesso, tra cui gli schemi di accesso precoce, sui quali è stato recentemente pubblicato un paper di analisi comparativa dei principali Paesi europei (13), e la negoziazione di rimborsabilità e prezzo.

Nella recente proposta di revisione della normativa europea sui medicinali da parte della Commissione Europea, è previsto

- per i farmaci che rispondono ad un'esigenza medica insoddisfatta un allungamento della *data protection* di 6 mesi (ridotta, come standard per gli altri farmaci, da 8 a 6 anni). Tali farmaci si qualificano come tali se (i) almeno una delle indicazioni terapeutiche riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante e (ii) sono soddisfatte le seguenti condizioni: non esiste un medicinale autorizzato nell'UE per tale malattia o se, nonostante esistano medicinali autorizzati per tale malattia nell'UE, la malattia è associata a una morbilità o mortalità che rimane elevata; l'impiego del medicinale comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata;
- per i farmaci orfani destinati a rispondere a un'elevata esigenza medica insoddisfatta il mantenimento di 10 anni della *market exclusivity* (ridotta a nove anni per altri farmaci orfani). La elevata esigenza medica insoddisfatta verrebbe riconosciuta quando (i) non vi è alcun medicinale autorizzato nell'UE che tratti la condizione clinica in questione oppure,

nonostante l'esistenza di medicinali autorizzati per la condizione clinica in questione nell'UE, il richiedente dimostra che il medicinale orfano, oltre a presentare un beneficio significativo, apporterà un progresso terapeutico eccezionale; (ii) l'impiego del medicinale orfano comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata (14).

In Italia il concetto di bisogno (terapeutico) insoddisfatto è specificato con riferimento all'acquisizione dello *status* di innovatività per un farmaco (priorizzazione di accesso) nonché nell'ambito dei programmi di accesso precoce a carico direttamente (Legge 648/96) o indirettamente (Fondo 5%) del SSN.

Con riferimento alla determinazione dell'innovatività, la Determina AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) 1535/2017, in Allegato 1 (15), specifica che la richiesta di innovatività può essere effettuata per patologie gravi, intese come malattie a esito potenzialmente mortale, che inducono ospedalizzazioni ripetute, che pongono il paziente in pericolo di vita e che causano disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità di vita.

Nel documento si specifica che il bisogno (terapeutico) insoddisfatto è condizionato dalla disponibilità (e dal valore) di terapie alternative. Tale bisogno terapeutico è classificato come:

- massimo: assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione;
- importante: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono alcun impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto;
- moderato: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
- scarso: presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole;
- assente: presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

Per quanto il bisogno (terapeutico) insoddisfatto sia una delle variabili considerate per ottenere l'innovatività, la letteratura ha messo in evidenza che le altre due dimensioni (valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove) sono molto più determinanti (16-18).

Lo stesso *ranking* per il bisogno insoddisfatto viene replicato nelle Linee Guida per la compilazione del *dossier* a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale (19).

Le Linee Guida forniscono invece indicazioni più generali sui comparatori da utilizzare per la negoziazione dei prezzi, che si presume vengano utilizzate anche nella richiesta di innovatività, essendo i due dossier inviati in contemporanea. Nello specifico:

- la Sezione B.4 (scelta dei comparatori) indica che, per comparatori, si intendono le alternative terapeutiche utilizzate nel contesto assistenziale italiano per la popolazione

target su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, vale a dire:

- lo *Standard of Care* raccomandato da Linee Guida nazionali, con particolare riferimento a quelle pubblicate nel Sistema Nazionale delle Linee Guida o, in assenza, da Linee Guida europee e internazionali aggiornate
- le alternative utilizzate nella pratica clinica, tenuto conto di indicazioni terapeutiche, medesima popolazione *target* ed eventuali sottopopolazioni e profili di efficacia, tollerabilità e sicurezza, anche alla luce dei principi sin qui adottati dall'AIFA in materia di valutazione dell'equivalenza terapeutica e/o di sovrapposibilità terapeutica;
- il Paragrafo 2.2 dell'Allegato 2, dedicato alle evidenze di costo-efficacia e costo-utilità, indica, come comparatore, lo *Standard of Care* appropriato al contesto assistenziale italiano, inteso come:
 - la strategia di trattamento raccomandata da Linee Guida nazionali o internazionali
 - il trattamento o la combinazione di trattamenti più utilizzati nella pratica clinica italiana
 - il *Best Supportive Care*, la sorveglianza attiva o nessun intervento, in assenza di alternative terapeutiche.

Il tema del bisogno insoddisfatto ricorre anche nella definizione di eleggibilità ai programmi di accesso precoce.

Nello specifico, l'inclusione dei farmaci nella Lista 648 (accesso di coorte a totale carico del SSN) è prevista in caso di assenza di valide alternative terapeutiche (e in presenza di studi di Fase II che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione per la quale si richiede l'ingresso in Lista 648). L'eleggibilità all'inserimento in Lista 648 è prevista anche in presenza di valide alternative terapeutiche per ragioni di economicità e in condizioni di appropriatezza prescrittiva, ma questo rappresenta un'estensione dell'applicabilità della Legge 648/96, che non fa riferimento alle logiche del bisogno insoddisfatto (20). Per l'accesso al Fondo 5% (accesso nominale) non è richiamato invece un criterio esplicito di bisogno terapeutico insoddisfatto bensì una categoria di farmaci per i quali è più probabile un posto in terapia caratterizzato da un bisogno insoddisfatto, vale a dire i farmaci orfani per il trattamento di malattie rare, e una categoria di farmaci per i quali è più urgente l'accesso, vale a dire i farmaci che rappresentano una speranza di terapia, per particolari e gravi patologie.

Un secondo Paese dove il concetto di bisogno (clinico) insoddisfatto è frequentemente citato è la Francia. In particolare, nel documento redatto dalla HAS (*Haute Autorité de Santé*) sui principi di *assessment* e *appraisal* da parte della Commissione di Trasparenza (21) si specifica che il bisogno (clinico) insoddisfatto viene utilizzato (i) per la valutazione del beneficio clinico (SMR, *Service Médical Rendu*) e, quindi, l'accesso al rimborso, (ii) come criterio per la valutazione comparativa tra farmaci e la valutazione del beneficio clinico aggiunto (ASMR, *Amélioration du Service Médical Rendu*), specificando che, oltre alla dimensione del valore aggiunto, un beneficio che è insoddisfatto o inadeguatamente soddisfatto può essere considerato un valore in quanto tale nella negoziazione dei prezzi e (iii) come fattore *driver* per la richiesta di Accesso Precoce (AP, *Accès Précoce*).

Nella presente analisi si farà riferimento al primo e al terzo ambito di applicazione del concetto di bisogno (clinico) insoddisfatto, in quanto il secondo non è ulteriormente elaborato.

La definizione di beneficio (clinico) si basa sulla valutazione del profilo assoluto di rischio/beneficio, del posto in terapia, della natura preventiva, curativa o sintomatica degli effetti e del beneficio sulla salute pubblica, che, a sua volta, dipende:

- dalla gravità della patologia, che contempla non solo l'effetto su mortalità e morbilità, ma anche sul percorso assistenziale del paziente, e dal livello di soddisfazione del bisogno, distinguendo tra bisogno insoddisfatto e parzialmente soddisfatto, in presenza di alternative clinicamente rilevanti;
- dalla prevalenza della patologia (bassa/alta), che agisce come fattore "integrativo" di valutazione in caso di bisogno parzialmente soddisfatto.

Lo stesso documento fornisce poi una definizione generica ed estensiva di cosa si intende per alternativa clinicamente rilevante, vale a dire un farmaco, con o senza AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio), o qualunque altra tecnologia/procedura sanitaria che abbia lo stesso ruolo nella strategia terapeutica e che abbia la stessa popolazione *target* del farmaco oggetto di valutazione sotto il profilo del beneficio clinico.

Il programma di coorte di AP, introdotto nel 2021, a parziale sostituzione del precedente programma ATU (*Autorisation Temporaire d'Utilisation*), prevede la possibilità di accesso ad alcuni farmaci (22):

- prima dell'AIC e fino a conclusione della negoziazione del prezzo;
- con prezzo liberamente determinato dalle imprese (se si tratta di un nuovo prodotto; se si tratta di nuova indicazione, viene utilizzato il prezzo già negoziato);
- con clausole di salvaguardia di impatto finanziario (tetti di spesa annuali e *payback* in caso di prezzo negoziato inferiore a quello liberamente determinato dalle imprese in fase di AP);
- con un programma di raccolta dati a carico delle imprese.

L'eleggibilità all'ingresso in AP, richiesta dalle imprese e valutata dall'ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament*) e dalla HAS, dipende da alcuni criteri:

- patologia *target*, che deve essere grave, rara o disabilitante. Viene specificato che gravità ed effetti disabilitanti vengono valutati nel contesto clinico di riferimento e tale valutazione è basata sulla descrizione dei sintomi, sugli organi coinvolti, sui tassi di mortalità e sugli effetti sulla qualità di vita dei pazienti;
- assenza di un'alternativa appropriata, tra quelle clinicamente rilevanti (cfr. *supra*). Nello specifico per alternativa appropriata si intendono un farmaco o un prodotto non farmacologici:
 - raccomandati per lo stesso "livello" nel percorso terapeutico al momento della valutazione, includendo anche una terapia usata *off-label*, ma alla luce di Linee Guida nazionali o internazionali redatte da soggetti

- pubblici o società scientifiche e, in particolare, di un'opportuna documentazione sulla loro efficacia
- accessibili nella pratica clinica routinaria in Francia, al momento della valutazione
- rimborsati con fondi pubblici, al momento della valutazione
- con dati di efficacia e sicurezza tali da suggerire che, potenzialmente, il paziente non perderebbe benefici usando una tale terapia al posto di quella per cui si richiede l'AP;
- impossibilità di ritardare il trattamento, perché questo comporterebbe un rischio importante e immediato per la salute dei pazienti; tale aspetto dipende, a sua volta, dalla presenza o meno di un trattamento alternativo appropriato;
- presunzione di innovatività, che viene identificata sulla base:
 - delle caratteristiche del farmaco, che
 - deve essere un "nuovo" trattamento che offre un sostanziale miglioramento in termini di efficacia, profilo di sicurezza, accettabilità per i pazienti e impatto sul loro percorso terapeutico
 - non deve presentare incertezze rilevanti sul profilo di sicurezza
 - del piano di sviluppo: per esempio, viene raccomandato uno studio comparativo di Fase II e di Fase III, con la sola eccezione di indicazioni rare.

Anche nel Regno Unito, il concetto di *unmet need* è collegato sia a schemi di accesso precoce che a valutazioni di HTA. Con riferimento ai primi, dal 2014 è in vigore un sistema di accesso precoce ai medicinali (*Early Access to Medicines Scheme*, EAMS) (23) che mira a offrire ai pazienti affetti da patologie potenzialmente letali o gravemente debilitanti l'accesso a medicinali che non dispongono ancora di AIC, quando vi sono un elevato *unmet medical need* e una presunzione di valore terapeutico. La valutazione (PIM, *Promising Innovative Medicine*) viene effettuata dalla *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA). Nello specifico, lo *status* di PIM e, quindi, l'accesso a un EAMS vengono assegnati se:

- la patologia è grave, nel senso sopra specificato;
- la valutazione di severità viene supportata da dati epidemiologici/clinici, con una particolare attenzione al tema della qualità di vita dei pazienti;
- vi è un elevato *unmet medical need*, inteso come assenza di alternative terapeutiche o presenza di alternative con limitazioni rilevanti;
- le evidenze preliminari di tipo clinico/non clinico fanno presumere un rapporto beneficio-rischio atteso favorevole (impatto terapeutico importante ed effetti collaterali meno rilevanti dell'efficacia attesa).

Si sottolinea però che i farmaci in programma EAMS sono a carico dell'industria, qualificando il programma, quindi, più come uso compassionevole che come accesso precoce.

Il NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) in Inghilterra cita e definisce in modo strutturato il concetto di bisogno (di salute) insoddisfatto nell'ambito dell'attività di HTA, sostenendo che tale bisogno dipende dalla gravità della patologia e dalla disponibilità di alternative terapeutiche (24).

La gravità della patologia viene stimata sulla base degli anni di vita persi in condizioni di salute perfetta, misurati attraverso i QALY (*Quality Adjusted Life Years*) e considerando lo *Standard of Care* offerto dal NHS (*National Health Service*).

La perdita di QALY viene misurata (i) in senso assoluto, vale a dire come differenza, *lifetime*, tra QALY con patologia e senza patologia (intesi come QALY della popolazione generale, caratterizzata dalla stessa distribuzione per età e sesso dei pazienti affetti dalla patologia), e (ii) in senso relativo, vale a dire come rapporto tra QALY persi e QALY rimanenti che la popolazione generale, caratterizzata dalla stessa distribuzione per età e sesso dei pazienti affetti dalla patologia, avrebbe a disposizione in assenza della patologia.

Il concetto di alternativa terapeutica viene sostanzialmente ricondotto alla pratica clinica e specificato nella fase di *scoping* per la valutazione successiva del NICE. Le alternative terapeutiche, infatti, sono quelle utilizzate nella pratica clinica consolidata nel NHS (se si tratta di farmaci prescritti sia con nome commerciale sia come generici o biosimilari) e possono non essere esplicitamente approvate per la popolazione *target* definita. I farmaci utilizzati nell'ambito di accordi di *managed access* (p. es., i farmaci inseriti nel *Cancer Drug Fund*) non possono essere considerati nell'ambito della pratica clinica consolidata.

Uno studio recente (25) ha valutato l'influenza del bisogno insoddisfatto sulle decisioni di HTA dello SMC (*Scottish Medicine Consortium*) in Scozia tra il 2004 e il 2021, giungendo alla conclusione che la presenza di *unmet need* (che coincide nell'analisi con farmaco orfano, farmaco ultra-orfano o per il fine vita) non influenza le decisioni di rimborso, che dipendono invece dalla qualità delle evidenze cliniche e dalla costo-efficacia.

In Belgio, gli *unmet medical need* sono considerati nell'ambito di due programmi distinti di accesso precoce (3). Il primo è rappresentato dall'uso compassionevole, destinato a malattie cronicamente o gravemente debilitanti o a malattie considerate pericolose per la vita e che non possono essere trattate in modo soddisfacente da un medicinale autorizzato. Lo schema prevede l'uso di medicinali che non hanno ancora ricevuto l'AIC per una particolare esigenza medica insoddisfatta. Tali farmaci sono coperti dall'industria. Il secondo consiste nel programma di UMNP (*Unmet Medical Need Procedure*). Il target è rappresentato da una patologia grave o che mette a rischio la vita, per la quale non è disponibile alcun trattamento alternativo rimborsabile (Legge del 7 febbraio 2014 e Regio Decreto del 12 maggio 2014). In questi casi, si prevede un rimborso temporaneo anticipato a carico del sistema mutualistico.

In Spagna, il concetto di bisogno insoddisfatto viene associato al solo uso compassionevole (Regio Decreto 1015/2009, in fase di revisione). L'AEMPS (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) può concedere in accesso anticipato farmaci per patologie gravi, quando non è disponibile alcuna alternativa (oppure quando le alternative sono state utilizzate in precedenza e hanno avuto esito negativo). In tal caso, le aziende possono fornire il farmaco, in genere gratuitamente (i casi di cessione a titolo oneroso sono molto rari), a seconda della fase di sviluppo (26).

La Tabella I riporta, in termini comparativi, le principali caratteristiche della definizione di *unmet need* nei Paesi considerati, escludendo i programmi di uso compassionevole.

TABELLA I - Analisi comparativa delle definizioni di unmet need*

	Belgio	Francia	Francia	Italia	Italia	Italia	Italia	UK	UK
Tipologia	Accesso Precoce	Accesso Precoce	Valutazione SMR	Accesso Precoce (648/Fondo 5%)	Innovatività	P&R	Accesso Precoce	HTA (NICE)	
Quale bisogno	Medico	Clinico	Clinico	Terapeutico	Terapeutico	Terapeutico	Medico	Salute	
Patologia target	Grave o che mette a rischio la vita	Grave, rara o disabilitante (valutazione su sintomi, organi coinvolti, tassi di mortalità, effetti sulla qualità di vita dei pazienti)	Grave, in termini di mortalità, morbilità ed effetti sul percorso assistenziale del paziente. Alta prevalenza (fattore "integrativo" di valutazione in caso di bisogno parzialmente soddisfatto)	Nessuna specifica nella 648/Rare (focus orfani), nel Fondo 5%	Grave: esito potenzialmente mortale, ospedalizzazioni ripetute, patologia che pone il paziente in pericolo di vita e che causa disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità di vita	Non ci sono riferimenti espliciti alla gravità della patologia, ma si chiede di fornire informazioni utili alla valutazione (mortalità, disabilità, anni di vita persi per disabilità e morte prematura, DALY, qualità di vita dei pazienti ed ogni aspetto che caratterizza l'impatto della condizione clinica sui pazienti e sulla società)	Potenzialmente grave o debilitante (valutazione di severità supportata da dati epidemiologici/clinici, con una particolare attenzione al tema della qualità di vita dei pazienti)	Grave: QALY persi per effetto della patologia, considerando lo standard of care offerto dal National Health Service	
Livello/ Alternative terapeutiche	Assenza di trattamenti alternativi	Assenza di un'alternativa appropriata, tra quelle clinicamente rilevanti: farmaco o prodotto non farmacologico (i) raccomandato per lo stesso "livello" nel percorso terapeutico al momento della valutazione, includendo anche una terapia usata <i>off-label</i> , ma alla luce di Linee Guida nazionali o internazionali redatte da soggetti pubblici o società scientifiche e, in particolare, se la sua efficacia è documentata, (ii) accessibile nella pratica clinica routinaria in Francia, al momento della valutazione, (iii) rimborsato con fondi pubblici, al momento della valutazione, (iv) con dati di efficacia e sicurezza tali da suggerire che, potenzialmente, il paziente non perderebbe benefici usando il farmaco per il quale si richiede l'AP	Due livelli: insoddisfatto (assenza di alternative terapeutiche); parzialmente soddisfatto (esistenza di alternative clinicamente rilevanti, vale a dire farmaco con o senza AIC o qualunque altra tecnologia/procedura sanitaria che abbia lo stesso ruolo nella strategia terapeutica e abbia la stessa popolazione target del farmaco oggetto di valutazione sotto il profilo del beneficio clinico)	Assenza di valide alternative terapeutiche	Cinque livelli (riferiti all'indicazione specifica): assenza di opzioni terapeutiche, presenza di alternative terapeutiche che non producono un impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati, presenza di alternative terapeutiche con impatto limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente, presenza di alternative terapeutiche con impatto elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza di alternative terapeutiche di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole	- Cinque livelli (analoghi a innovatività) - Comparatori: alternative terapeutiche utilizzate nel contesto assistenziale italiano per la popolazione target su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto (Standard of Care raccomandato da Linee Guida nazionali o, in assenza, internazionali aggiornate; alternative utilizzate nella pratica clinica, tenuto conto di indicazioni terapeutiche, medesima popolazione target ed eventuali sottopopolazioni e profili di efficacia, tollerabilità e sicurezza, anche alla luce dei principi adottati da AIFA in materia di valutazione dell'equivalenza terapeutica e/o di sovrapponibilità terapeutica)**	Elevato: assenza di alternative terapeutiche o presenza di alternative con limitazioni rilevanti	Alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica consolidata nel NHS che possono anche non essere approvate per la popolazione target definita	

*A esclusione dei Programmi di Uso Compassionevole. **Si presume che i criteri di identificazione dei comparatori vengano utilizzati anche per la richiesta di innovatività. DALY = Disability Adjusted Life Years; P&R = Prezzo e Rimborsio.

Conclusioni

L'analisi della letteratura internazionale, sia *peer-reviewed* che "grigia", ha messo in evidenza come la discussione sul tema del bisogno insoddisfatto sia ancora in corso, per quanto lo stesso possa avere un ruolo rilevante nelle decisioni di accesso precoce o prioritizzato e nella negoziazione del P&R dei farmaci.

Un elemento che accomuna i soggetti pubblici che utilizzano il bisogno insoddisfatto per le decisioni di accesso è una visione piuttosto restrittiva del concetto di bisogno. Il bisogno va misurato infatti in relazione all'impatto che una patologia ha su mortalità, qualità di vita correlata allo stato di salute ed esiti clinici validati. Tuttavia, anche nei contesti più orientati a una visione restrittiva della severità della patologia, vale a dire considerando il suo impatto clinico e sulla qualità di vita collegata allo stato di salute, sono stati introdotti elementi di valutazione differenti. Per esempio, nel sistema francese:

- la gravità della malattia viene associata anche alla qualità di vita non collegata allo stato di salute dei pazienti (considerando, per esempio, gli effetti della malattia sul percorso assistenziale);
- la presunzione di innovatività relativa (o comparativa) include anche l'accettabilità della terapia per i pazienti.

A fronte di una visione restrittiva di bisogno, la tendenza è quella di adottare un approccio inclusivo nella valutazione delle alternative terapeutiche da considerare per misurare quanto il bisogno sia soddisfatto. In generale, i farmaci utilizzati *off-label* o, comunque, per indicazioni più ampie che includano quella rispetto alla quale si valuta il livello di soddisfacimento del bisogno, sono inclusi tra le "valide" alternative terapeutiche, purché il loro utilizzo sia consolidato nella pratica clinica e supportato da dati sul profilo di efficacia.

Altrettanto chiara è la tendenza da parte della comunità degli *stakeholder* (si pensi alla discussione sul *framework* di AIFA, riportata sopra, e alla valutazione del bisogno insoddisfatto in Belgio) a mettere in discussione la visione restrittiva di bisogno collegata solo agli effetti della patologia su mortalità e qualità di vita correlata allo stato di salute. Gli stessi *stakeholder*, per i motivi che sono stati citati in premessa, sottolineano l'importanza di valutare l'impatto della patologia sotto il profilo socio-economico e la qualità di vita in senso più ampio rispetto a quella generata dallo stato di salute (includendo, per esempio, il disagio generato da terapie troppo complesse da gestire o le perdite di produttività lavorativa).

In prospettiva, è importante che si rifletta su questa istanza e che il concetto di *unmet need*, almeno sotto il profilo della qualificazione/rilevanza del bisogno, diventi progressivamente più inclusivo, comprendendo anche gli effetti della patologia sulle condizioni socio-economiche dei pazienti e dei *caregiver*, pur definendo ovviamente dei *ranking* di rilevanza dei diversi domini della gravità di una patologia e adattando dei domini alle scelte per le quali l'*unmet need* viene considerato (p. es., accesso precoce, patologie per le quali si considera l'innovatività, negoziazione di prezzo e rimborso, ecc.). Sarebbe anche auspicabile, pur in subordine rispetto al primo elemento, che venga allargato il concetto di qualità di

vita ad aspetti non strettamente correlati allo stato di salute (per esempio, impatto di terapie somministrate con elevata frequenza in setting complessi).

Questa osservazione è ancora più rilevante se si considerano due aspetti.

Il primo è il contesto della legislazione europea. Da una parte si è già segnalato come la riforma della legislazione europea preveda una revisione della durata della *data protection* con un potenziale allungamento per i farmaci orfani che rispondono a un *high unmet medical need*. Dall'altra, va ricordata l'attivazione, a partire dal 2025 per farmaci per terapie avanzate e con indicazione oncologica e dal 2030 per tutti i nuovi farmaci e le nuove indicazioni approvate a livello centralizzato, dell'HTA a livello europeo e, nello specifico, del JCA (*Joint Clinical Assessment*), con il principio che "gli Stati Membri dovrebbero tenere conto delle relazioni sulle valutazioni cliniche congiunte elaborate" (27). Il bisogno insoddisfatto non è l'elemento chiave del JCA, che è focalizzato sulla valutazione comparativa, ma quest'ultima è comunque condizionata dalla valutazione della capacità delle alternative terapeutiche di soddisfare il bisogno. Va però sottolineato come il JCA avrà certamente come oggetto la valutazione clinica e, probabilmente, anche la qualità di vita dei pazienti collegata allo stato di salute, ma la valutazione di impatto su altre dimensioni (per esempio, accettabilità della terapia per i pazienti e impatto socio-economico della malattia) sarà affidata agli Stati Membri, con iniziative di cooperazione.

Il secondo è che le istanze degli *stakeholder* nelle politiche di prioritizzazione di accesso e nella valutazione delle nuove terapie non potranno essere completamente trascurate. Questo dovrà avvenire sia in fase di un'eventuale revisione del *framework* di valutazione per la negoziazione di prezzo e rimborso sia in fase di gestione delle valutazioni, che richiederanno forme più strutturate di interazione con i portatori di interesse e, in particolare, con clinici e pazienti.

Acronimi

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AP	Accès Précoce
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
DALY	Disability Adjusted Life Years
EAMS	Early Access to Medicines Scheme
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
JCA	Joint Clinical Assessment
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (Belgian Healthcare Knowledge Centre)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
QALY	Quality Adjusted Life Years
P&R	Prezzo e Rimborso
PIM	Promising Innovative Medicine

R&S	Ricerca e Sviluppo
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
UMNP	Unmet Medical Need Procedure

Disclosures

Conflict of interest: CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Gilead, Incyte, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, outside the submitted work. CP reports outside the submitted work personal fees for advisory role, speaker engagements and travel and accommodation expenses from Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Bristol Meyer Squibb, Celgene, Clovis Oncology, Eisai, Ipsen, Janssen, Incyte, Merck-Serono, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi, and Servier. MM has no conflict of interest to declare.

Financial support: The Department of Pharmaceutical Sciences, Università del Piemonte Orientale, received an unconditional grant from Incyte Srl for this work.

Bibliografia

1. Caprari F, Alfano A, Buzzetti G, et al. [Unmet clinical need and new therapeutic options.]. *Recenti Prog Med.* 2022;113(3):161-166. [PubMed](#)
2. EFPIA. Let's discuss the future of Unmet Medical Needs (UMN) in EU Policies. Report from a multi-stakeholder workshop ([Online](#)) (Accessed August 2023).
3. Cleemput I, Devriese S, Christiaens W, Kohn L. Multi-criteria decision analysis for the appraisal of medical needs: a pilot study. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 272. [CrossRef](#) (Accessed May 2023).
4. Cleemput I, Devriese S, Kohn L, Westhovens R. A multi-criteria decision approach for ranking unmet needs in healthcare. *Health Policy.* 2018;122(8):878-884. [CrossRef PubMed](#)
5. Lakdawalla D, Malani A, Reif J. The insurance value of medical innovation. *J Public Econ.* 2017;145:94-102. [CrossRef](#)
6. Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. *Soc Sci Med.* 2017;188:137-156. [CrossRef PubMed](#)
7. Murphy J, Coster G. Issues in patient compliance. *Drugs.* 1997;54(6):797-800. [CrossRef PubMed](#)
8. OECD. (2021), Health at a Glance 2021: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris ([Online](#)) (Accessed May 2023).
9. Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A, et al. Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions. *Value Health.* 2019;22(11):1275-1282. [CrossRef PubMed](#)
10. World Health Organization. Consitution. [Online](#) (Accessed May 2023).
11. Zhang K, Kumar G, Skedgel C. Towards a New Understanding of Unmet Medical Need. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(6):785-788. [CrossRef PubMed](#)
12. Kusynová Z, Pauletti GM, van den Ham HA, Leufkens HGM, Mantel-Teeuwisse AK. Unmet Medical Need as a Driver for Pharmaceutical Sciences – A Survey Among Scientists. *J Pharm Sci.* 2022;111(5):1318-1324. [CrossRef PubMed](#)
13. Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract.* 2023;16(1):67. [CrossRef PubMed](#)
14. Reform of the EU pharmaceutical legislation. [Online](#) (Accessed May 2023).
15. Determina AIFA n. 1535/2017. ([Online](#)) (Accessed May 2023).
16. Jommi C, Galeone C. The Evaluation of Drug Innovativeness in Italy: Key Determinants and Internal Consistency. *Pharmaco-Econom Open.* 2023;7(3):373-381. [CrossRef PubMed](#)
17. Fortinguerra F, Perna S, Marini R, Dell'Utri A, Trapanese M, Trotta F; Scientific & Technical Committee (Commissione Tecnico-Scientifica, CTS) of Italian Medicines Agency-AIFA. The Assessment of the Innovativeness of a New Medicine in Italy. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:793640. [CrossRef PubMed](#)
18. Galeone C, Bruzzi P, Jommi C. Key drivers of innovativeness appraisal for medicines: the Italian experience after the adoption of the new ranking system. *BMJ Open.* 2021;11(1):e041259. [CrossRef PubMed](#)
19. AIFA. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del d.m. 2 agosto 2019 – Versione 1.0 – 2020. ([Online](#)) (Accessed May 2023).
20. AIFA. Accesso precoce al farmaco e uso off-label. [Online](#) (Accessed May 2023).
21. Transparency Committee (HAS) doctrine. Principles of medicinal product assessments and appraisal for reimbursement purposes. 2020. [Online](#) (Accessed May 2023).
22. Transparency Committee (HAS) doctrine. Authorisation for early access to medicinal products: HAS assessment doctrine. 2021. [Online](#) (Accessed May 2023).
23. UK Government Guidance. Early access to medicines scheme (EAMS): task group and principles. 2016. [Online](#) (Accessed May 2023).
24. NICE health technology evaluations: the manual. Process and methods (PMG36) 2022. [Online](#) (Accessed May 2023).
25. Karen M, Vishnu PW. PD48 Does Unmet Need Influence the Scottish Medicines Consortium Health Technology Assessment Decisions For Rare Disease Conditions? [Online](#) (Accessed May 2023).
26. García CH. Spanish routes for making available medicines to patients before authorisation. [Online](#) (Accessed May 2023).
27. Regolamento UE. 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE. [Online](#) (Accessed May 2023).



Time to market access in Italia: durata del processo di P&R per i farmaci per le malattie rare

Andrea Marcellusi¹, Paola Raimondo², Carlotta Galeone^{3,4}, Pier Luigi Canonico⁵

¹Economic Evaluation and HTA (EEHTA-CEIS), Università degli studi di Roma "Tor Vergata", Roma - Italy

²PharmaLex - Italy

³Bicocca Applied Statistics Center (B-ASC), Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano - Italy

⁴Biostatistics & Outcome Research, Statinfo, Milano - Italy

⁵Department of Pharmaceutical Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara - Italy

Time to market access in Italy: duration of the P&R process for rare disease drugs

Objective: This paper aims to investigate the duration of the pricing & reimbursement (P&R) procedures submitted in Italy by pharmaceutical marketing authorization holders (MAH) for drugs indicated for rare diseases.

Methods: All the data used in this analysis were publicly available on different sources of the Italian Ministry of Health, the Italian Medicines Agency (AIFA) and other official websites. The information was systematically collected to investigate the timeline (days) needed to complete the P&R process. The process was divided into 6 simplified steps and the median and range of days needed for each phase were estimated based on data reported in official/published documents. The analysis was stratified considering every single step of the assessment phase and included segmentation of drugs into indications for rare diseases, Orphan designation, Innovation assessment and Managed entry agreements (MEAs).

Results: Overall, 181 first indication procedures were submitted to AIFA in the period considered and, of these, 167 (92.3%) were completed and 129 procedures were considered for the final analysis and the median duration of the entire process (MAH submission to final Gazette publication) was 434 days (range 176.0-918.0). The duration of procedures for rare diseases (n = 53) was longer than those for non-rare-disease procedures (n = 76) (463.0 days vs 407.5 days respectively). Among rare disease procedures, orphan designation and MEAs represent predictors for time prolongation while innovation is associated with a shorter assessment time.

Conclusion: The study describes the time spent in each phase of the assessment and the appraisal process and demonstrates that uncertainty represents the main driver for the increment in the overall time.

Keywords: AIFA, CPR, CTS, Rare diseases, Negotiation times

Introduzione

Negli ultimi anni, il progresso scientifico e tecnologico ha prodotto terapie sempre più complesse e a valore aggiunto importante. Questo ha generato un miglioramento della qualità di vita dei pazienti grazie a un effetto notevole sulla storia

della malattia dei pazienti. Una conseguenza diretta di queste innovazioni ha come effetto la significativa pressione che sia i pazienti che i Sistemi Sanitari Nazionali (SSN) rivolgono a un accesso tempestivo alle nuove terapie.

Esiste una diffusa letteratura che ha effettuato analisi comparative in riferimento ai tempi di accesso alle terapie in Europa e in altri Paesi. Tuttavia, i risultati conclusivi in termini di rapidità della messa a disposizione dei farmaci e del loro impatto sociale ed economico sono difficili da trarre in virtù delle differenze sostanziali nei sistemi normativi e sanitari (1-3).

Nello specifico contesto dell'Unione Europea (UE), la maggior parte dei nuovi farmaci (e dei loro generici e biosimilari) viene autorizzata tramite una procedura centralizzata, gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e seguita da una decisione della Commissione Europea (CE). Questa procedura consente ai richiedenti di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE e nei Paesi dello Spazio economico europeo (Islanda, Liechtenstein e Norvegia). Una volta concessa l'autorizzazione all'immissione

Received: May 25, 2023

Accepted: September 26, 2023

Published online: October 31, 2023

This article includes Supplementary Material

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Marcellusi

CEIS- Economic Evaluation and HTA (EEHTA)

Faculty of Economics

University of Rome "Tor Vergata"

Via Columbia 2

00133 Rome - Italy

andrea.marcellusi@uniroma2.it



in commercio dell'UE, il farmaco può in linea di principio essere commercializzato, anche se l'accesso dei pazienti ai nuovi medicinali è limitato dallo status di rimborsabilità in ciascun Paese membro. Infatti, la procedura di Prezzo e Rimborso (P&R) rimane una competenza nazionale e regionale e i suoi processi e conseguenti tempi variano profondamente da Paese a Paese. Alcune analisi hanno stimato che il tempo medio di approvazione in Europa tra la decisione della Commissione Europea e la messa a disposizione dei farmaci ai pazienti è pari a 511 giorni con una forte variabilità da Paese a Paese (min: 133 giorni in Germania; max: 899 giorni in Romania) (4).

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato diverse analisi relative alle tempistiche delle procedure di Prezzo e Rimborso dei farmaci considerando in particolare il periodo 2018-2022 (5-7). Gli obiettivi di questi documenti erano quelli di garantire i principi di trasparenza della pubblica amministrazione, mostrando i tempi delle procedure di P&R condotte dall'AIFA nel periodo in analisi, e di informare i cittadini sui tempi di accesso dei pazienti ai farmaci rimborsati, sulla durata delle procedure di P&R e se questa fosse stata influenzata dalla pandemia di SARS-CoV-2 (Covid-19). Nell'ultimo report, pubblicato ad aprile 2023, l'Agenzia ha esaminato oltre 4.122 procedure tra il 2018 e il 2022 e ha stimato una durata media del processo di P&R (da approvazione CE alla pubblicazione in Gazzetta) pari a circa 327 giorni per i farmaci non generici e a 145 per i farmaci generici.

Altri studi a livello nazionale hanno cercato di analizzare le specifiche tempistiche legate all'accesso regionale (8), alla comparazione tra le Commissioni che hanno gestito la fase di valutazione in periodi differenti (9) o al potenziale impatto che ha avuto la pandemia di SARS-CoV-2 (5). A oggi, a nostra conoscenza, poco è stato pubblicato relativamente ai farmaci orfani e alle determinanti delle tempistiche necessarie per l'approvazione e la messa a disposizione di questa particolare categoria di medicinali.

Recentemente, nel corso del 2022, il capitolo italiano (Italy Rome Chapter) dell'International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR), in collaborazione con PharmaLex Italia, ha condotto un progetto multistakeholder i cui obiettivi erano l'individuazione e l'analisi delle difficoltà che a oggi si riscontrano nella negoziazione di P&R in Italia sulle malattie rare (10). Il documento ha avuto come primo step metodologico proprio l'analisi delle tempistiche AIFA che, partendo da un database messo a disposizione da PharmaLex Italy S.p.A., aveva come finalità ultima quella di proporre soluzioni pratiche che potrebbero ottimizzare i

processi di assessment e appraisal dei farmaci per malattie rare all'interno del percorso negoziale.

Il principale obiettivo di questo articolo è stato quello di aggiornare e sviluppare nel dettaglio l'analisi condotta dal gruppo dell'ISPOR Italy Rome Chapter riguardo alle tempistiche di negoziazione di P&R delle nuove molecole introdotte in Italia tra il 2018 e il 2022. In particolare, l'analisi ha effettuato un primo confronto delle tempistiche tra farmaci per malattie rare e non. Successivamente, all'interno dei farmaci per malattie rare, si è tentato di identificare le determinanti che influenzano i tempi di negoziazione AIFA per queste molecole.

Metodi

Il processo di Prezzo e Rimborso in Italia e definizione degli step temporali

Il processo di valutazione e negoziazione HTA è stato originariamente definito dal Comitato interministeriale per la pianificazione economica (CIPE), Risoluzione n. 3 del 1° febbraio 2001. Questa definizione rimane valida fino ad agosto 2020 quando un nuovo Decreto interministeriale stabilisce nuovi criteri per la determinazione dei prezzi e del rimborso da applicare entro il 1 marzo 2021 con nuove Linee Guida strutturate per lo sviluppo del dossier P&R (5,8,11).

Al fine di semplificare il processo in questa analisi sono stati definiti 6 step principali (Fig. 1):

- Step 1: dalla sottomissione del dossier di P&R all'apertura della procedura in Commissione Tecnico-Scientifica (CTS);
- Step 2: dall'apertura della procedura in CTS al parere della stessa Commissione;
- Step 3: dal parere della CTS all'apertura dell'istruttoria in Commissione Prezzo e Rimborso (CPR);
- Step 4: dall'apertura dell'istruttoria CPR al parere della stessa Commissione;
- Step 5: dal parere della CPR alla ratifica dell'accordo da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA;
- Step 6: dalla ratifica del CdA alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (GU).

Data source

Le informazioni utilizzate per la costruzione del dataset oggetto dell'analisi sono state reperite dalle principali fonti informative pubbliche:

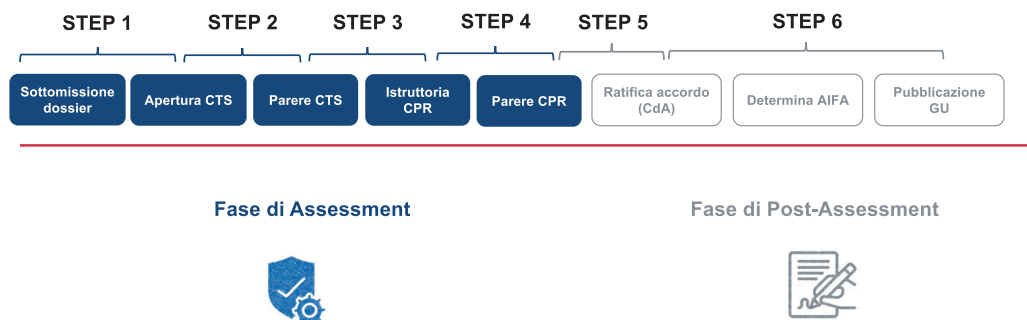


Fig. 1 - Step valutativi del processo di Prezzo e Rimborso.

- caratteristiche molecola: farmaco con indicazione per il trattamento di malattie rare (12), riconoscimento status di farmaco orfano EMA (13), riconoscimento status di farmaco innovativo AIFA (14,15), negoziazione di un Managed Entry Agreement (MEA) (14), presenza di uno sconto confidenziale (14);
- tempistiche AIFA: data della pubblicazione in GUUE (16), data di apertura e di chiusura (parere) del processo valutativo di CTS e CPR, data della determina AIFA, data della ratifica dell'accordo da parte del CdA, data di pubblicazione in GU, data di efficacia e validità della GU, indicazione rimborsata e classe di rimborsabilità del farmaco, collocazione del farmaco in classe Cnn, regime di fornitura del farmaco (14), data di tutte le riunioni effettuate da CTS e CPR (17).
- La raccolta di tali informazioni è stata centralizzata all'interno di un database realizzato ad hoc da PharmaLex S.p.A. Il database, costruito in ambiente Microsoft Excel® è stato popolato con le informazioni riguardanti i farmaci di nuova registrazione (prima indicazione di nuove entità chimiche/biotecnologiche) riportate negli esiti dell'Ufficio Procedure Centralizzate di AIFA.

Criteria di inclusione e stratificazione dei risultati

La selezione dei farmaci inclusi nell'analisi si è basata sulle procedure aperte dalla data del 28 settembre 2018 (elezione delle Commissioni Tecnico-Scientifica e Prezzo e Rimborso in

carica al momento della stesura di questo paper) e che siano state chiuse entro la GU del 12.02.2023 (cut-off dell'analisi). Sono stati pertanto esclusi dall'analisi i farmaci con procedura in corso (n = 152), i farmaci che hanno iniziato la procedura con la vecchia Commissione (apertura CTS precedente a ottobre 2018 n = 153) e i farmaci con esito negativo di rimborsabilità (classe C, n = 38) (Fig. 2).

L'analisi sulle tempistiche nei vari step considerati è stata effettuata stratificando le procedure in relazione a:

- farmaci per Malattie non Rare (FMnR): include le molecole che non hanno un'indicazione per malattia rara come successivamente definito;
- farmaci per Malattie Rare (FMR): tutti i farmaci che abbiano un'indicazione per malattia rara definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10.000 individui;
- farmaci per Malattia Rara che hanno negoziato un MEA: farmaci per cui risulti negoziato un Managed Entry Agreement secondo quanto riportato in GU;
- farmaci Orfani per Malattie Rare (FOMR): Farmaci che rispettino i tre criteri per la definizione di farmaco orfano ([Online](#)) e presenti su database orphanet ([Online](#)):
 - o devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico
 - o devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello dell'Unione Europea

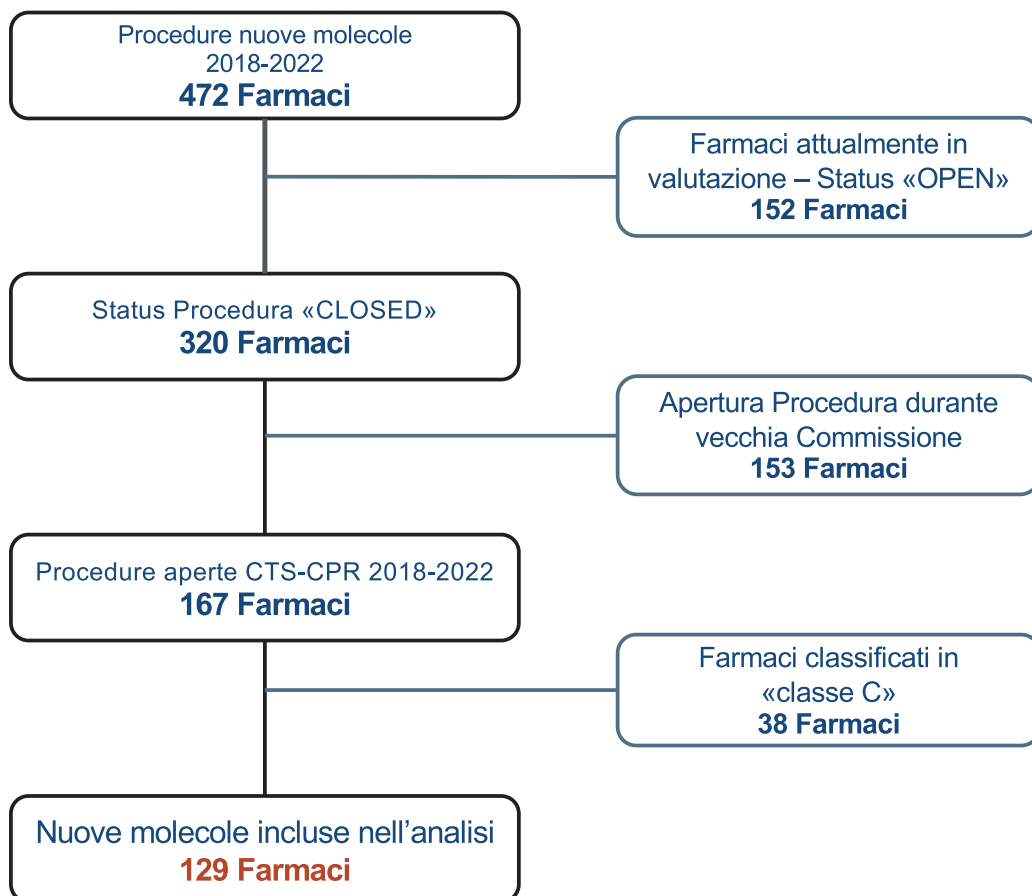


Fig. 2 - Flow-chart delle procedure incluse nell'analisi.

- o non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo;
- farmaci non Orfani per Malattie Rare (FnOMR): farmaci con indicazione per malattia rara ma senza il riconoscimento di orfanità come definito nel punto precedente;
- farmaci Orfani per Malattie Rare Innovativi (FOMRI): riconoscimento da parte di AIFA del criterio di innovatività piena o condizionata secondo quanto riportato in GU;
- farmaci Orfani per Malattie Rare non Innovativi (FOMRnI): nessun riconoscimento da parte di AIFA del criterio di innovatività piena o condizionata.

I diversi gruppi sono stati confrontati in termini di tempistiche in giorni per i differenti step considerati, funzioni di densità delle tempistiche per molecola, numero di rinvii, approfondimenti e audizioni CTS e CPR.

Risultati

L'analisi complessiva è stata condotta considerando 129 nuovi farmaci che hanno soddisfatto i criteri di inclusione nell'analisi. Di questi, 53 (58,9%) erano farmaci per malattia rara di cui 11 (8,5%) hanno negoziato un Managed Entry Agreement (MEA), mentre 43 (33,3%) hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano. Dei 43 farmaci orfani, 26 (20,2%) erano farmaci a cui è stata riconosciuta l'innovatività terapeutica (Tab. I).

I 129 farmaci rimborsati hanno impiegato una mediana di 434,0 giorni dalla sottomissione del dossier di P&R alla pubblicazione della GU. La Figura 2 mostra in dettaglio i

tempi mediani di tutti gli step della procedura negoziale. Complessivamente, i giorni trascorsi dalla sottomissione del dossier di P&R all'apertura della procedura in CTS sono stati 118,0 (31% del tempo complessivo), i giorni impiegati dalla CTS per esprimere il proprio parere sono stati 34,0 (9%) e 57,0 (15,1%) i giorni intercorsi dal parere della CTS all'apertura dell'istruttoria in CPR. I giorni impiegati dalla CPR per raggiungere l'accordo negoziale sono stati 91,0 (24%), mentre 36,0 (9,5%) sono stati i giorni necessari alla ratifica dell'accordo da parte del CdA. Infine, i giorni trascorsi dalla ratifica dell'accordo alla pubblicazione in GU sono stati 41,0 (10,9%).

Confrontando le tempistiche dei FMR vs FMnR (Fig. 2), si osserva che il tempo mediano totale di valutazione dei FMR risulta essere stato del 14% più lungo rispetto al tempo impiegato per i FMnR. Nello specifico, il tempo dei FMR è stato di 463,0 giorni (min 279,0 e max 877,0) e di 407,5 giorni (min 176,0 e max 918,0) per i FMnR.

Il tempo di permanenza nella CTS dei FMR è risultato quasi doppio rispetto ai FMnR (61,0 vs 31,5 [+29,5 giorni]), così come il tempo di permanenza in CPR (124,0 vs 64,0 [+60,0 giorni]).

Declinando i FMR secondo la caratteristica di orfano/non orfano (FOMR vs FnOMR), si nota come lo status di orfano rappresenti un fattore importante nell'allungamento dei tempi in CTS (3 volte più lungo) (63,0 vs 15,5 [+47,5 giorni]) e in CPR (2,4 volte più lungo) (140,0 vs 41,5 [+98,5 giorni]). Il tempo totale dei FOMR è, però, solo del 20% più lungo rispetto ai FnOMR (474,0 vs 396,5 [+77,5 giorni]) e questo può essere spiegato da una significativa riduzione di tutti gli altri momenti valutativi; in particolare si segnala, per i FOMR, la riduzione del periodo che intercorre tra il deposito

TABELLA I - Descrizione dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione delle 129 nuove molecole incluse nelle analisi e nei sottogruppi di interesse (periodo di riferimento: 2018-2023)

Nuove molecole	N	Durata processo complessivo in giorni Mediana (min; max)	Durata processo complessivo in giorni Media (Ds)	p-value*
Overall	129	434,0 (176,0; 918,0)	467,5 (157,2)	
Farmaci con indicazione per malattia rara (N Tot = 129)				
No (FMnR)	76 (58,9%)	407,5 (176,0; 918,0)	462,7 (168,5)	
Sì (FMR)	53 (41,1%)	463,0 (279,0; 877,0)	474,2 (140,8)	0,330
Sottogruppo nelle sole malattie rare (N Tot = 53)				
1. Presenza di un MEA negoziato per malattie rare				
No	42 (32,6%)	462,0 (273,0; 877,0)	468,4 (129,3)	
Sì	11 (8,5%)	486,0 (270,0; 866,0)	496,6 (184,2)	0,830
2. Riconoscimento dello status di farmaco orfano				
No (FnOMR)	10 (7,8%)	396,5 (273,0; 660,0)	431,1 (112,7)	
Sì (FOMR)	43 (33,3%)	474,0 (279,0; 877,0)	484,3 (145,9)	0,280
Sottogruppo nei soli farmaci orfani per malattie rare (N Tot = 43)				
2.1 Riconoscimento dell'innovatività				
No (FOMRnI)	17 (13,2%)	496,0 (297,0; 877,0)	532,6 (169,9)	
Sì (FOMRI)	26 (20,2%)	443,5 (270,0; 748,0)	452,7 (121,1)	0,120

MEA: Managed Entry Agreement

Ds: Deviazione standard

*Non parametric Wilcoxon Rank Sum Test



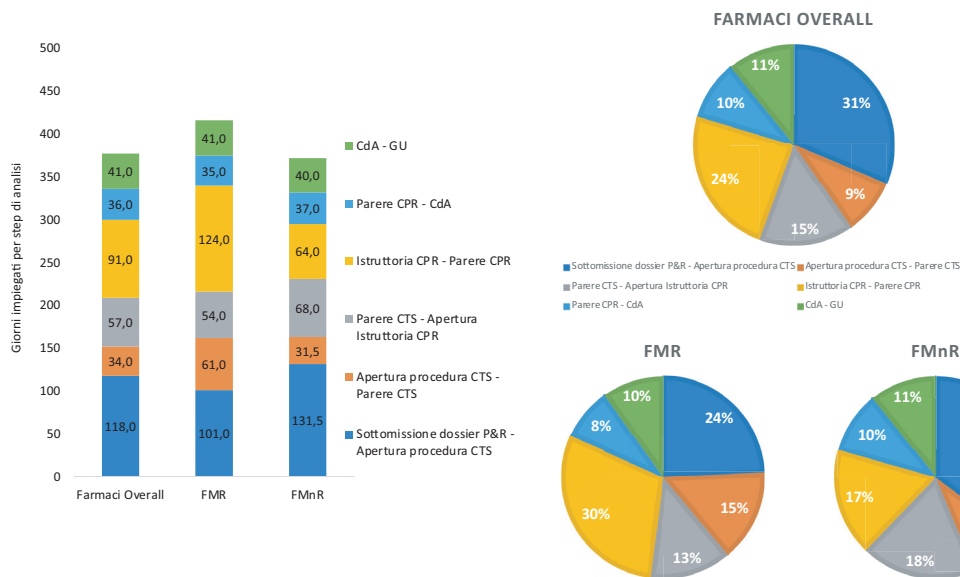


Fig. 3 - Valori mediani dei giorni per step di analisi, distribuzione percentuale della timeline complessiva (n = 129 nuove molecole) e distribuzione sottogruppo dei farmaci per malattie rare (FMR, n = 53) e non rare (FMnR, n = 76) (periodo di riferimento: 2018-2023).

e l'apertura in CTS (-20%) (99,0 vs 124,0 [-25,0 giorni]) (Fig. 3a).

Nel campione preso in esame, dei 53 FMR, quelli ai quali è stato accordato un MEA sono stati 11.

Il tempo mediano totale è stato di 486,0 giorni, +24 giorni rispetto ai 42 FMR che non hanno negoziato un MEA. La differenza più evidente è stata riscontrata nelle tempistiche di permanenza in CTS che risultano essere quasi 2 volte più lunghe nei FMR con MEA (mediana CTS 127,0 vs 44,5 [+82,5 giorni]). Il tempo mediano della permanenza in CPR risulta invece uguale (mediana CPR 124,0 vs 124,5 [0,5 giorni]) (Fig. 3a).

L'attribuzione dell'innovatività terapeutica ai FOMR (Fig. 3b) riduce leggermente il tempo totale rispetto alla mediana dei FOMR (mediana 443,0 vs 474,0 [-31,0 giorni]) ma non modifica il tempo di permanenza in CTS (76,5 vs 63,0 giorni). Si nota invece una riduzione della permanenza

in CPR (126,0 vs 140,0). La mancanza del requisito di innovatività (FOMRnI) non modifica significativamente il tempo di permanenza in CTS (mediana 52,0 giorni); tuttavia, un tempo di permanenza in CPR di circa 5 mesi rende il tempo totale di valutazione il più lungo tra quelli valutati (496,0 giorni).

- Il tempo di permanenza nella CTS dei FOMRI è risultato più lungo del 47% rispetto ai FOMRnI (76,5 vs 52,0 [+24,5 giorni]).
- Il tempo di permanenza in CPR dei FOMRI è risultato più breve del 19% rispetto ai FOMRnI (126,0 vs 156,0 [-30,0 giorni]).

La Figura 5 mostra la densità delle distribuzioni dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione dei farmaci

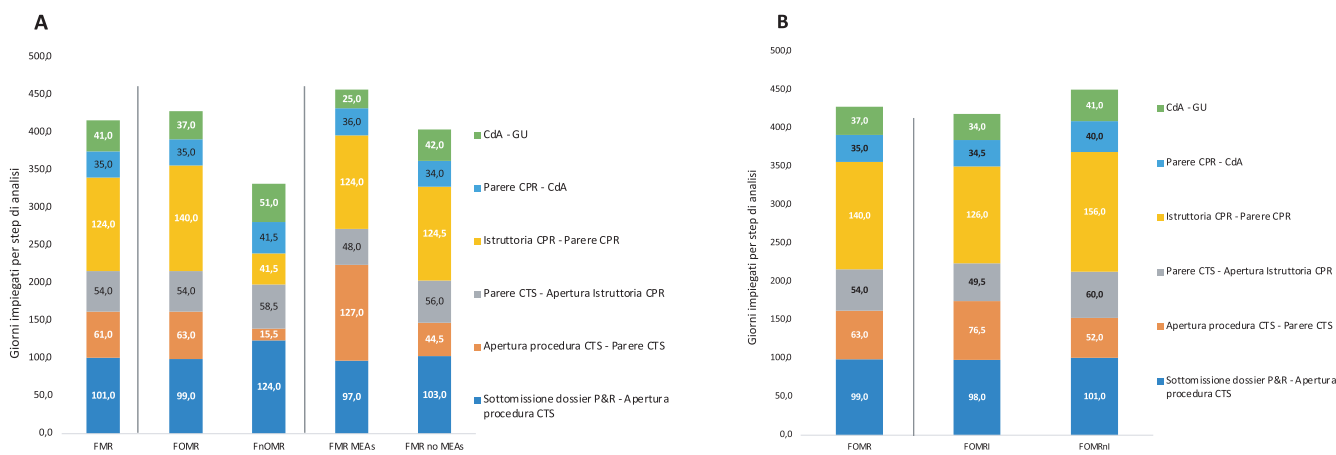


Fig. 4 - Valori mediani dei giorni per step di analisi per malattie rare (n = 53) e sottogruppi: a) farmaci per malattie rare orfani (FOMR, n = 43) e non orfani (FOMRnI, n = 10); farmaci per malattie rare che hanno negoziato un MEA (FMR MEA, n = 11) e che non hanno negoziato un MEA (FMR no MEA, n = 42); b) farmaci per malattie rare orfani innovativi (FOMRI, n = 26) e non innovativi (FOMRnI, n = 17) (periodo di riferimento: 2018-2023).



Analisi di tutte le nuove molecole

Panel A - Overall (n = 129)

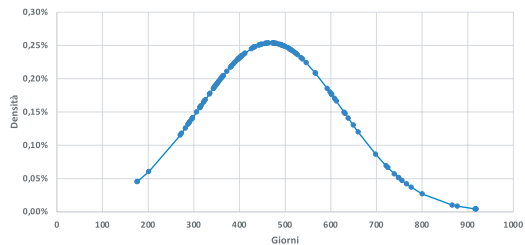
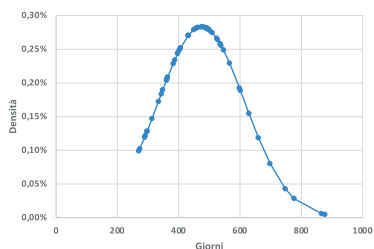


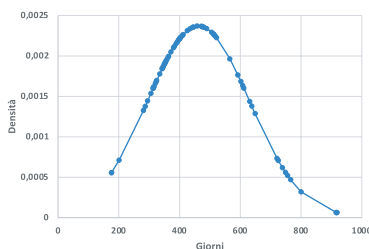
Fig. 5 - Densità delle distribuzioni dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione delle 129 nuove molecole incluse nelle analisi e nei sottogruppi di interesse (periodo di riferimento: 2018-2023).

Analisi nel sottogruppo delle malattie rare e non rare

Panel B - Malattie rare (n = 53)



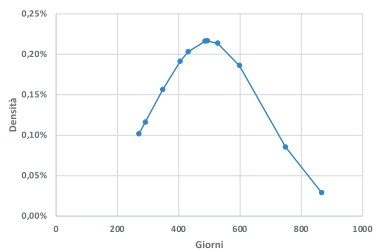
Panel C - Malattia non rara (n = 76)



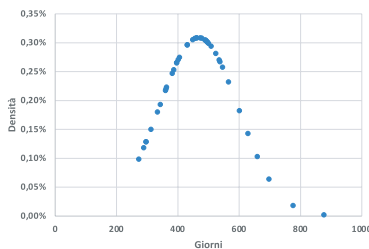
Analisi nel sottogruppo delle sole malattie rare (n = 53)

1. Presenza di un MEA negoziato per malattie rare

Panel D - Presenza di un MEA (n = 42)

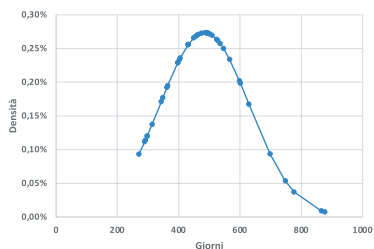


Panel E - Assenza di un MEA (n = 11)

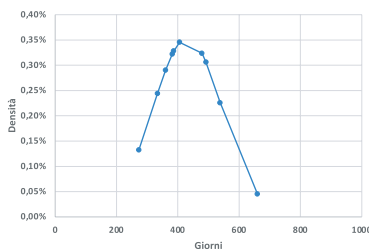


2. Riconoscimento dell'orfanità del farmaco

Panel F - Farmaco orfano (n = 43)

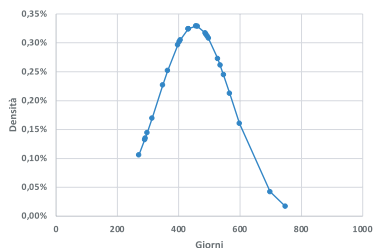


Panel G - Farmaco non orfano (n = 10)

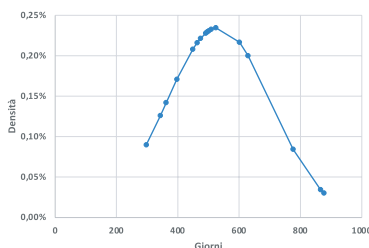


Analisi nei soli farmaci orfani per malattie rare (n = 43)

Panel H - Farmaci orfani innovativi (n = 26)



Panel I - Farmaci orfani non innovativi (n = 17)



presi in esame sia come overall che declinati nei sottogruppi analizzati.

Come si evince nessuno dei farmaci considerati ha chiuso il processo regolatorio di P&R sotto i 200 giorni complessivi.

La Tabella II, oltre a riproporre la mediana dei giorni totali del processo valutativo e dei giorni di permanenza in CTS e CPR dei farmaci presi in esame, mostra anche il numero mediano di rinvii, approfondimenti e audizioni avvenuti in CTS, nonché di rinvii, approfondimenti e convocazioni avvenuti in CPR. Dall'analisi si evince come i FMR richiedano più passaggi sia in CTS che in CPR rispetto ai FMnR, evidenziando al contempo come il driver principale sia lo status di "farmaco orfano". Infatti, i FnOMR hanno un percorso decisamente più veloce.

Anche la negoziazione di un MEA rende il percorso di questi farmaci più lungo, confermato da un numero maggiore di approfondimenti sia in CTS che in CPR.

Il non riconoscimento dell'innovatività terapeutica dei farmaci orfani, nonostante sembri allungare di molto i tempi di valutazione, soprattutto in CPR, sembra non essere

collegato a un numero maggiore di rinvii, approfondimenti o convocazioni.

Discussione

Questo lavoro ha tentato di quantificare le tempistiche di negoziazione di P&R delle nuove molecole ammesse a rimborso e quindi introdotte in Italia tra il 2018 e il 2022, sottolineando le principali caratteristiche che contraddistinguono i farmaci per le malattie rare. L'analisi ha mostrato come i FMR determinino un allungamento delle tempistiche regolatorie di quasi due mesi rispetto ai FMnR. Questo nonostante gli Uffici Tecnici di AIFA sembrino velocizzare gli step amministrativi riducendo i tempi di apertura del processo in CTS dal momento della sottomissione del dossier (circa 30,5 giorni in meno per FMR vs FMnR) e nella fase di passaggio tra parere CTS e apertura CPR (-14 giorni). Infatti, il notevole ritardo legato al processo per i FMR rispetto alle altre valutazioni è fortemente legato alla fase di *appraisal* della CTS (mediana 61 vs 31,5 giorni rispettivamente per FMR e FMnR) e della

TABELLA II - Stratificazione delle tempistiche per step del processo di valutazione

	Numero di giorni <i>Mediana (min; max)</i>			CTS <i>Mediana (min; max)</i>			CPR <i>Mediana (min; max)</i>		
	Tot	CTS	CPR	Rinvii	Approfondimenti	Audizioni	Rinvii	Approfondimenti	Convocazioni
Overall (n = 129)	434 (176; 918)	34 (1; 577)	91 (1; 542)	0 (0; 3)	2 (0; 8)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	2 (0; 10)	0 (0; 4)
FMnR - Malattia non rara (n = 76)	407,5 (176; 918)	31,5 (1; 577)	64 (1; 542)	0,5 (0; 3)	1 (0; 8)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	2 (0; 10)	0 (0; 2)
FMR - Malattia rara (n = 53)	463 (279; 877)	61 (1; 371)	124 (1; 479)	0 (0; 3)	2 (0; 6)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	3 (0; 7)	0 (0; 4)
<i>P-value</i>	0,33	0,21	0,006	0,13	0,41	0,98	0,41	0,34	0,02
Sottogruppo nelle sole malattie rare (N Tot = 53)									
1. Presenza di un MEA negoziato per malattie rare									
No (n = 42)	462 (273; 377)	44,5 (1; 371)	124,5 (1; 457)	0 (0; 3)	2 (0; 5)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	3 (0; 6)	0 (0; 4)
Sì (n = 11)	486 (270; 866)	127 (1; 287)	124 (52; 479)	0 (0; 2)	3 (1; 6)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	4 (1; 7)	1 (0; 2)
<i>P-value</i>	0,83	0,01	0,41	0,40	0,07	0,95	0,98	0,25	0,008
2. Riconoscimento dell'orfanità del farmaco									
FnOMR - No (n = 10)	396,5 (273; 660)	15,5 (1; 205)	41,5 (1; 287)	0 (0; 2)	0,5 (0; 3)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	2,5 (0; 5)	0 (0; 1)
FOMR - Sì (n = 43)	474 (270; 877)	63 (1; 371)	140 (1; 479)	0 (0; 3)	2 (0; 6)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	3 (1; 7)	0 (0; 4)
<i>P-value</i>	0,28	0,22	0,007	0,91	0,01	0,92	0,70	0,41	0,24
Sottogruppo nei soli farmaci orfani per malattie rare (N Tot = 43)									
2 Riconoscimento dell'innovatività									
FOMRni - No (n = 17)	496 (297; 877)	52 (1; 212)	156 (1; 479)	0 (0; 3)	2 (0; 5)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	3 (1; 7)	0 (0; 4)
FOMRI - Sì (n = 26)	443,5 (270; 748)	76,5 (1; 371)	126 (1; 373)	0 (0; 3)	2 (1; 6)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	3 (1; 6)	1 (0; 2)
<i>P-value</i>	0,12	0,60	0,43	0,89	0,25	0,90	0,41	0,56	0,11

CPR (mediana 124 vs 64 giorni rispettivamente per FMR e FMnR).

Analizzando nel dettaglio le motivazioni di questo ritardo, l'analisi ha mostrato come uno dei fattori determinanti sia rappresentato dal numero di approfondimenti richiesti da parte delle Commissioni (maggiore sia in CPR che in CTS per FMR rispetto a FMnR). Questo suggerisce che l'incertezza legata alla definizione di efficacia e valore economico di tali farmaci possa generare una maggiore necessità di approfondimento dei dati a disposizione ampliando, di conseguenza, i tempi di accordo tra i due attori della negoziazione. Tale effetto sembrerebbe essere confermato anche dall'importante differenza nei tempi di negoziazione nel momento in cui consideriamo altri parametri che rendono la definizione del valore di un farmaco incerta. Nel momento in cui confrontiamo le tempistiche in caso di un farmaco orfano, i tempi di permanenza in AIFA salgono a 486 giorni rispetto ai 396,5 dei farmaci non orfani per malattie rare. Anche la presenza di un MEA concordato nella negoziazione, solitamente utilizzato come strumento di condivisione dell'incertezza, è associato a un incremento di oltre 20 giorni per la conclusione del processo negoziale. Viceversa, laddove le prove sono robuste e l'efficacia incrementale è importante (parametri di innovazione di AIFA), il numero di giorni del processo dei farmaci orfani per malattie rare si riduce di oltre 50 giorni (mediana 443,5 vs 496,0 per FOMRI vs FOMRnI).

Esaminando il comportamento delle Commissioni, la CTS impiega una mediana di 34 giorni per esprimere un parere per le nuove entità chimiche approvate in Italia. Ne risultano maggiormente sfavoriti i farmaci orfani (mediana 63 giorni per FOMR vs 15,5 giorni per FnOMR) e i farmaci approvati con accordo di un MEA (127 giorni per FMR MEA vs 44,5 giorni per FMR no MEA). Il riconoscimento dell'innovatività per i farmaci per malattia rara orfani si associa a un incremento dei tempi mediani di valutazione della CTS di circa 20 giorni. Viceversa, la CPR in presenza di farmaci innovativi riduce le tempistiche di 30 giorni raggiungendo l'accordo di prezzo con l'azienda in tempi ristretti rispetto ai farmaci non innovativi. Tuttavia, i tempi di negoziazione del prezzo sono in generale notevolmente più alti rispetto ai tempi della CTS (mediana di 91 giorni rispetto ai 34 giorni della CTS). La maggiore durata del percorso valutativo in CPR si evidenzia principalmente rispetto allo status di farmaco orfano per malattia rara, la cui permanenza in CPR è superiore di oltre 100 giorni rispetto ai FnOMR (mediana 140 giorni vs 44,5). Questo, ancora una volta, potrebbe essere attribuito a un elevato livello di incertezza legato a prezzi dei comparatori che possano ancorare la negoziazione tra regolatore e azienda.

I risultati della nostra analisi sono in linea rispetto a quanto disponibile in letteratura anche se con alcune interessanti peculiarità. I report pubblicati da AIFA sui tempi di negoziazione e permanenza dei dossier di P&R relativi al periodo 2018-2022 (5-7) stimano una durata mediana dell'intero procedimento (definita come tempo impiegato dal completamento della verifica amministrativa alla data di conclusione dell'iter valutativo di CTS e CPR) per i FOMR pari a 284,5 giorni. Se osserviamo gli step 2-4 (Apertura CTS – Parere CPR) della nostra analisi, i dati sono sostanzialmente sovrapponibili avendo registrato una mediana di 310

giorni. Le differenze sono da attribuire ai criteri di inclusione considerati e la nostra analisi considera le sole procedure aperte e chiuse con accordo di rimborsabilità per il SSN nel periodo 2018-2022, mentre il report AIFA includeva tutte le procedure aperte. Inoltre, gli step considerati all'interno del processo negoziale non avevano la medesima definizione.

Se confrontiamo i risultati di questa analisi con quanto pubblicato negli anni passati con approcci simili (9), i dati mostrano un sostanziale aumento dei tempi impiegati tra l'apertura CTS e la determina in GU. Questa dilatazione dei tempi si è verificata sia rispetto ai tempi impiegati dalla stessa Commissione nel periodo 2018-2020 (durata media 287 giorni) sia rispetto alla Commissione precedente in carica nel periodo 2015-2018 (durata media 242 giorni vs 341 giorni nell'analisi attuale per l'anno 2022 (Tabella Supplementare A) considerando di escludere 118 giorni mediani per apertura CTS per rendere paragonabile questo valore con il medesimo periodo degli anni precedenti pubblicati) (9). Questo risulta evidente anche nella nostra analisi considerando l'andamento annuo delle tempistiche AIFA su tutte le categorie iniziali. La mediana dell'intero processo negoziale per il campione analizzato è passata da 346,5 giorni per il 2019 a 459,5 giorni nel 2022 (+33%). Questo è ancora più vero per i FMR (durata mediana 334,0 giorni nel 2019 vs 468,5 giorni nel 2022 (+40,3%) (Tabella Supplementare A).

Un'analisi con criteri simili a questo lavoro è stata presentata nel Rapporto annuale dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) (18). Gli Autori si focalizzano sui soli farmaci orfani e stimano tempistiche di accesso EMA e AIFA. Per lo specifico step negoziale nazionale, il rapporto analizza un campione di 135 farmaci autorizzati da EMA tra Dicembre 2017 e Dicembre 2021. In questo caso si stima un tempo medio tra autorizzazione EMA e pubblicazione in Gazzetta di 19 mesi (mediana 15 mesi; Min: 2 mesi, Max: 92 mesi). Considerando l'approssimazione in mesi del rapporto OSSFOR possiamo considerare il dato sostanzialmente sovrapponibile ai nostri risultati, con la differenza che il nostro lavoro ha considerato come step di start il momento della sottomissione del dossier in AIFA, mentre il lavoro dell'Osservatorio ha considerato l'approvazione EMA. Inoltre, il campione del rapporto OSSFOR era maggiormente numeroso in quanto considerava tutte le indicazioni registrate in EMA per farmaci orfani mentre il nostro lavoro si è focalizzato sulle sole nuove entità chimiche limitando i bias legati alle estensioni di indicazione.

Rispetto alla letteratura disponibile, questa analisi consente di ottenere un focus molto dettagliato sui tempi negoziali in Italia riguardo alle nuove molecole indicate per le malattie rare. Le particolarità di accesso di queste tecnologie risiedono spesso nell'incertezza legata alla definizione e alla misurazione dei parametri di efficacia e safety rispetto a uno standard di care, molto spesso di altrettanto difficile definizione. Questo problema è strettamente legato alle caratteristiche degli studi clinici impiegati per validare le prove di efficacia per i quali spesso vengono evidenziati limiti di arruolamento e rappresentatività delle coorti arruolate particolarmente carenti nel caso di farmaci orfani e malattie rare (19). Di conseguenza, nell'esaminare i tempi di accesso dei farmaci per le malattie rare si riscontra un effetto controintuitivo per

cui, nonostante il bisogno terapeutico maggiore, i tempi con cui la tecnologia può raggiungere i pazienti si allungano. Gli effetti del percorso regolatorio sono rappresentati dal maggior numero di approfondimenti richiesti dalle Commissioni AIFA per le malattie rare e/o i farmaci orfani rispetto alle altre molecole incluse nella nostra analisi.

Un importante limite di questa analisi è sicuramente la sola visione nazionale delle tempistiche regolatorie che rende incompleta la traiettoria nazionale dei farmaci per le malattie rare dall'autorizzazione EMA alla messa a disposizione della tecnologia al paziente. Infatti, a oggi non è disponibile una stima analitica aggiornata dei tempi di accesso regionale per approvazione e dispensazione dei farmaci a livello locale dopo la pubblicazione in GU. Lo studio di Russo et al. del 2010 (8), ha utilizzato i dati di tracciabilità del Ministero della salute per identificare i tempi di prima movimentazione dei farmaci oncologici autorizzati tra il 2006 e il 2008. Le Regioni impiegavano una media di 160 giorni per effettuare la prima movimentazione dalla chiusura del processo AIFA registrando un range particolarmente elevato che andava da un minimo di 40 a un massimo di 540 giorni dalla pubblicazione in GU. Più recentemente, il Rapporto annuale dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) (19), che pubblica annualmente un monitoraggio delle tempistiche di prima movimentazione dei farmaci orfani nelle Regioni italiane, stima delle tempistiche che variano da un minimo di 1.638 giorni prima della GU a un massimo di oltre 1.762 giorni dopo la pubblicazione in GU. Tali dati, anche se legati a un periodo storico differente e a criteri di inclusione diversi dalla nostra analisi e con una serie di limitazioni associate alla definizione di approvazione regionale (la movimentazione non vuol dire approvazione nei prontuari terapeutici), spingono i decisori a una riflessione e a un'attenta analisi circa gli step e le metodiche approvative che ciascuna Regione mette in atto una volta definiti il prezzo e la rimborsabilità a livello nazionale.

Un secondo limite dello studio risiede in possibili *bias* delle tempistiche legate al periodo storico analizzato. I dati raccolti fanno riferimento al periodo a cavallo della pandemia per cui è verosimile che alcuni ritardi siano da attribuire alle difficoltà legate, principalmente a inizio 2020, all'adattamento delle Commissioni e degli Uffici Tecnici di AIFA a un nuovo metodo di lavoro a distanza oltre che alla prioritizzazione verso specifici farmaci per la lotta alla pandemia. Tuttavia, la natura comparativa dello studio (FMR vs FMnR) riferito al medesimo periodo e alcune analisi pubblicate da AIFA (6) sembrerebbero mitigare questo effetto.

Infine, sono da considerare la natura descrittiva dell'analisi e la limitazione della numerosità campionaria che non hanno consentito un'analisi statistica approfondita dei predittori delle tempistiche e un'adeguata stratificazione dei parametri da testare. Inoltre, non è stato possibile reperire informazioni specifiche sulle tempistiche delle 152 procedure escluse dall'analisi perché ancora in fase negoziale. Per tali procedure, infatti, non è stato possibile determinare la data di sottomissione, la classificazione e il tempo di chiusura del procedimento, dato che tali variabili vengono raccolte direttamente dalla pubblicazione in Gazzetta del prodotto. Questo potrebbe rappresentare un bias di selezione del campione e i risultati potrebbero cambiare in futuro.

Conclusioni

In conclusione, la nostra analisi evidenzia la necessità di definire in maniera chiara ed esaustiva le metodologie necessarie per la valutazione del valore dei farmaci per le malattie rare in modo da velocizzare i processi regolatori e da garantire ai pazienti l'accesso alle tecnologie innovative. Futuri lavori dovrebbero incentrarsi anche su un confronto internazionale sui tempi di tali processi tentando però di ancorare step temporali omogenei tra i differenti processi regolatori dei diversi Paesi (1,3).

La nuova governance di AIFA è chiamata a una missione importante che coniughi sostenibilità e tempi di accesso adeguati tentando di innovare il processo di Prezzo e Rimborso. Questo, ovviamente, dovrebbe essere l'obiettivo primario anche delle Regioni e la necessità di conoscere i tempi di accesso regionali può essere considerata come una delle finalità del prossimo futuro in modo da poter garantire un accesso rapido e uniforme su tutto il territorio nazionale.

Disclosures

Conflict of interest: AM, CG e PC declare they have no conflict of interest related to this article. PR is an employee of PharmaLex Italy S.p.A. Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Kwon HY, Kim H, Godman B. Availability and Affordability of Drugs With a Conditional Approval by the European Medicines Agency; Comparison of Korea With Other Countries and the Implications. *Front Pharmacol*. 2018;9:938. [CrossRef PubMed](#)
2. Oye KA, Eichler HG, Hoos A, Mori Y, Mullin TM, Pearson M. Pharmaceutical licensing and reimbursement in the European Union, United States, and Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(6):626-632. [CrossRef PubMed](#)
3. Zamora B, Maignen F, O'Neill P, Mestre-Ferrandiz J, Garau M. Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):95. [CrossRef PubMed](#)
4. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey. July 2022. [Online](#) (Accessed March 2023).
5. Gallo V, Alessi E, Montilla S, Altamura G, Traversa G, Trotta F. The timelines for the price and reimbursement authorization in Italy 2018-2020. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1055359. [CrossRef PubMed](#)
6. Strategia A, ed. Economia del Farmaco Settore Hta ed Economia Del Farmaco, Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quadriennio 2018-2022. Aprile 2022 – [Online](#) (accessed May 2022).
7. Farmaco ASEFSHEd. Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quadriennio 2018-2020. Settembre 2021. [Online](#) (Accessed March 2023)
8. Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2081-2087. [CrossRef PubMed](#)
9. Raimondo P, Casilli G, Isernia M, et al. [Not Available]. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2020;7:109-114. [CrossRef PubMed](#)



10. Canonico, P.L., et al. Rare Disease Deep Dive & Proposals (EXPLORARE). Febbraio 2023. [Online](#) (Accessed March 2023).
11. AIFA. Decreto 2 agosto 2019. Criteri e modalita' con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (20A03810) (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020), p.6. [Online](#) (Accessed February 2023).
12. Orphanet Report Series. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. [Online](#) (Accessed March 2023).
13. European Medicines Agency (EMA). Official website of the European Union. Human Medicines search. [Online](#) (Accessed March 2023).
14. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana. [Online](#) (Accessed March 2023).
15. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Lista Farmaci Innovativi. [Online](#) (Accessed March 2023).
16. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. EUR-Lex Accesso al diritto dell'Unione Europea. [Online](#) (Accessed March 2023).
17. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Esiti delle riunioni CTS e CPR. [Online](#) (Accessed March 2023).
18. Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR). VI Rapporto Annuale: Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire l'equità di accesso ai malati rari. 2022. [Online](#) (Accessed July 2023).
19. Cox GF. The art and science of choosing efficacy endpoints for rare disease clinical trials. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):759-772. [CrossRef PubMed](#)

Farmaci orfani in Italia: disponibilità e tempi di accesso a livello regionale

Maria Lucia Marino¹, Eva Alessi¹, Aurora Di Filippo¹, Barbara Polistena², Francesco Macchia³, Federico Spandonaro², Francesco Trotta¹

¹Italian Medicines Agency (AIFA), Roma - Italy

²C.R.E.A. Sanità, Università degli studi di Roma "Tor Vergata", Roma - Italy

³Centro Studi OSSFOR - Osservatorio Farmaci Orfani, Roma - Italy

ABSTRACT

Orphan drugs in Italy: availability and time-to-access at regional level

Introduction: There are an estimated 26 million rare disease patients in Europe, about 2 million in Italy. Access to orphan drugs has been evaluated nationally and internationally, and delays have been observed due to evaluation of price and therapeutic value. The objectives of this study are: to assess the availability of EMA-authorized orphan drugs at national and regional level; to study time trends and regional variability in consumption and spending, and to estimate the time to access in Italian regions.

Methods: We evaluate the availability of EMA authorized orphan drugs in Italy. Based on data from the Traceability of medicines dataflow for period 2016-2021 we evaluate the expenditure, consumption and availability of orphan drugs in each region. To estimate the time to access we consider the days between the end of negotiation procedure and the first purchase by regions.

Results: In 2021 in Italy are available 94% of EMA authorized orphan drugs. The expenditure and consumption have grown during the last decade. The availability is higher in bigger regions, that also take care of patients from smaller regions. The *pro capite* expenditure and consumption in DDD/1,000 *ab die* is similar in all the geographic area. Time to regional access is on average 123 days, that grows to 224 excluding the orphan drugs dispensed before the end of reimbursement procedure.

Conclusions: Italy has a high availability of orphan drugs and the time to access is less than European average. In each region the care of rare patients is uniform and guaranteed.

Keywords: Access, Availability, Italian Medicines Agency, Orphan drugs, Rare disease, Time

Introduzione

In Europa i farmaci orfani sono definiti come quelli utilizzati per il trattamento, la diagnosi o la prevenzione di malattie o di condizioni croniche invalidanti che hanno una prevalenza non superiore a 5 persone ogni 10.000 abitanti (per esempio, le malattie rare) (1,2). In Europa si stimano circa 26 milioni di pazienti affetti da malattie rare, di cui circa 2 milioni in Italia (1,3). Ad oggi sono state diagnosticate tra le 6.000 e le 8.000

malattie rare, oltre l'80% delle quali ha un'origine genetica identificata e colpisce tra il 3% e il 4% delle nascite; altre malattie rare sono dovute a cause degenerative e proliferative (1,3).

Nel caso di un farmaco orfano è mandatoria l'autorizzazione centralizzata attraverso l'EMA; dopo l'approvazione europea, in Italia vi è un percorso prioritario per questi farmaci ai fini della rimborsabilità e della definizione del prezzo valido poi ai fini dell'esigibilità su tutto il territorio nazionale (4).

Tuttavia, in Italia il quadro normativo prevede anche altri percorsi regolatori per favorire l'accesso "precoce" dei pazienti al farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che valgono anche (e non solo) nel caso delle malattie rare, quali: la Legge 648/1996 (5), il Fondo AIFA di cui alla Legge 326 del 2003, art. 48 (cosiddetto fondo 5%) (6) e l'uso compassionevole (7).

A partire dal 2000, anno di entrata in vigore della nuova normativa sui farmaci orfani, la Commissione Europea ha rilasciato oltre 2.700 designazioni orfane, di cui finora solo 231 hanno dato luogo a medicinali autorizzati centralmente dall'EMA (8).

Negli ultimi anni il tema dell'accesso ai farmaci orfani è stato oggetto di approfondimento sia nel contesto nazionale

Received: July 31, 2023

Accepted: November 17, 2023

Published online: December 28, 2023

This article includes supplementary material.

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Lucia Marino
Italian Medicines Agency (AIFA)
Via del Tritone 181
00187 Roma - Italy
ml.marino@aifa.gov.it



che in quello internazionale rilevando difficoltà di accesso alle cure per i pazienti affetti da malattia rara nonché ritardi negli iter di negoziazione del prezzo per i farmaci orfani principalmente legati alla definizione del valore terapeutico aggiunto, ma anche alle esigenze di completare i percorsi regolatori a livello territoriale e regionale (9-13). Alla luce delle evidenze disponibili in ambito internazionale, il presente studio vuole verificare e approfondire eventuali problematiche di accesso sul territorio nazionale. Pertanto gli obiettivi principali sono: i) valutare la disponibilità dei farmaci orfani autorizzati dall'EMA a livello nazionale e regionale; ii) studiare l'andamento temporale e la variabilità regionale di consumi e spesa; iii) stimare i tempi di accesso sul territorio.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale descrittivo, che include tutti i farmaci orfani autorizzati dall'EMA e disponibili in Italia nel periodo 2012-2021.

Le fonti di dati utilizzate sono:

- il flusso della Tracciabilità del Farmaco (14), finalizzato a tracciare le movimentazioni di medicinali con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) sul territorio nazionale con dettaglio delle confezioni (AIC 9 digit) di ogni specialità medicinale per mese e regione di erogazione. Da questo flusso sono state ricavate le informazioni riguardanti le forniture di farmaci orfani in termini di consumi e spesa alle strutture ospedaliere o ai servizi farmaceutici delle ASL;
- il flusso OsMed (15), finalizzato a tracciare le prestazioni farmaceutiche erogate attraverso le farmacie, pubbliche e private, convenzionate con il SSN con dettaglio delle confezioni (AIC 9 digit) di ogni specialità medicinale per mese e regione di erogazione. Da questo flusso sono state ricavate le informazioni in termini di consumi e spesa riguardanti le erogazioni dei farmaci orfani attraverso le farmacie convenzionate;
- il database NPR AIFA che raccoglie tutte le informazioni relative alle procedure di Prezzi e Rimborso (P&R) presentate dai titolari AIC attraverso il quale sono state recuperate le date di conclusione del processo regolatorio (data di trasmissione della determina di P&R per la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale) ai fini del calcolo del tempo impiegato per la prima movimentazione regionale.

Indicatori utilizzati

Disponibilità

La disponibilità (in Italia), è definita come il numero di farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata da EMA e autorizzati a livello nazionale da AIFA, vale a dire i farmaci orfani a cui è stato attribuito un numero di AIC nazionale e classificati d'ufficio in C-nn. Appena i farmaci sono classificati in C-nn, essi possono essere comunque acquistati dalle strutture regionali, anche prima della conclusione dell'iter negoziale da parte dell'AIFA. Sono state poi anche calcolate le frequenze dei farmaci orfani autorizzati e classificati, a seguito della conclusione dell'iter negoziale, in base al regime di rimborsabilità, in classe A, H e C.

Tasso di disponibilità

Il tasso di disponibilità dei farmaci orfani è calcolato come rapporto tra il numero di farmaci orfani autorizzati in Italia (farmaci con AIC nazionale) (16) rispetto a quelli autorizzati a livello europeo (registro comunitario europeo) (17) nonché a quelli autorizzati da EMA tra il 2012 e il 2021.

Il tasso di disponibilità regionale invece è stato calcolato come rapporto tra i farmaci orfani autorizzati in Italia rispetto ai farmaci movimentati in ciascuna regione nel periodo compreso tra gennaio 2016 e dicembre 2021. La movimentazione regionale del farmaco è considerata un indice (proxy) di erogazione del farmaco al paziente.

Andamento temporale e variabilità regionale di consumi e spesa

La spesa dei farmaci orfani è stata valutata sia in termini assoluti, intesa come la spesa sostenuta dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, che in termini di spesa *pro capite*, vale a dire come media della spesa per i farmaci sostenuta per ogni assistito. I consumi sono stati calcolati sia in termini di DDD (defined daily dose), vale a dire dosi di farmaco erogate in regime SSN, che in termini di DDD per 1.000 *ab die*, cioè il numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1.000 abitanti. Per osservare i trend di spesa e consumo, sono stati estratti i dati relativi ai farmaci orfani di classe A, H, C e C-nn dai flussi informativi nazionali rappresentati dal flusso OsMed, che raccoglie i dati delle prestazioni farmaceutiche erogate nel canale della convenzionata, e dal flusso della Tracciabilità del Farmaco (Banca dati NSIS del Ministero della Salute), per quanto riguarda gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche. Il periodo di osservazione dell'andamento della spesa e dei consumi va dal 2013 al 2021.

Indice medio di variazione annua (CAGR)

L'indice medio di variazione annua o Compound Annual Growth Rate (CAGR) è l'indicatore utilizzato per valutare il tasso di crescita annuale della spesa e dei consumi per i farmaci orfani. È stato calcolato attraverso la formula:

$$\frac{\text{Valore finale}}{\text{Valore iniziale}}^{\frac{1}{n^{\circ} \text{anni}}} - 1$$

dove, relativamente alla spesa, il "valore finale" è il valore di spesa sostenuto dal SSN nell'ultimo anno dell'intervallo di tempo considerato (2021) e il "valore iniziale" è il valore di spesa sostenuto dal SSN nel primo anno dell'intervallo di tempo considerato (2013); relativamente ai consumi, invece, il "valore finale" è il valore di DDD consumate nell'ultimo anno dell'intervallo di tempo considerato (2021) e il "valore iniziale" è il valore di DDD consumate nel primo anno dell'intervallo di tempo considerato (2013). Il periodo considerato è dal 2013 al 2021.

Tempi di accesso sul territorio

Sono stati inclusi i farmaci orfani autorizzati dall'EMA tra gennaio 2016 e dicembre 2021 che hanno avuto, entro il 31/05/2022, almeno una movimentazione in una delle regioni italiane.

Al fine di quantificare il tempo di accesso alle cure sul territorio, è stato determinato, per ogni anno, il numero di giorni che intercorrono tra la data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale della determina di rimborsabilità AIFA e la prima data di movimentazione del farmaco orfano all'interno di ciascuna regione italiana. Nel periodo analizzato, l'anno di riferimento è quello relativo alla data di sottomissione della domanda di P&R in AIFA.

È stata condotta un'analisi di sensibilità sui tempi di accesso sul territorio per ciascun farmaco orfano in ciascuna regione escludendo i casi in cui la data di prima movimentazione regionale è antecedente alla conclusione del processo negoziale (data di invio in Gazzetta Ufficiale della determina di rimborsabilità). In tal modo è stato calcolato il numero di giorni intercorrenti tra la conclusione del processo negoziale e la prima movimentazione regionale, nello scenario in cui l'acquisto da parte delle strutture regionali sia possibile solo per i farmaci il cui processo di rimborsabilità sia concluso.

È stata anche analizzata l'associazione tra il numero di farmaci orfani disponibili per ogni regione nel periodo 2016-2021 e la popolazione residente (Fonte ISTAT 2021), per valutare l'accesso alle terapie in tutte le regioni. Nello specifico, la funzione legame maggiormente esplicativa è risultata essere una funzione di secondo grado.

Infine, è stato valutato l'effetto della perdita del requisito di farmaco orfano sull'accesso al farmaco, confrontando i consumi nazionali prima della scadenza dello "status" di orfano e dopo.

Risultati

Disponibilità dei farmaci orfani a livello nazionale e regionale

Dei 130 farmaci orfani autorizzati da EMA fino al 2021, in Italia ne sono disponibili 122 (94%). La Figura 1 riporta il numero di farmaci autorizzati da EMA che sono disponibili in Italia, mostrando come il tasso di disponibilità dei farmaci

orfani in Italia sia molto alto negli ultimi 10 anni (superiore al 70%), raggiungendo nell'ultimo anno il 94%. Dei 122 farmaci orfani disponibili in Italia, 22 sono rimborsati in classe A e 75 in classe H, rappresentando l'80% del totale. Del restante 20%, 16 sono stati classificati in fascia C, mentre 8 non avevano ancora avviato le procedure per richiederne la rimborsabilità (erano in classe C-*nn*) al momento dell'analisi e 1 aveva presentato domanda di P&R nel 2022 (Materiale Supplementare Fig. S1).

Andamento temporale e variabilità regionale di consumi e spesa

L'andamento della spesa e dei consumi per i farmaci orfani a carico del SSN (farmaci in classe A-SSN, H-SSN, C e C-*nn*) presenta a livello nazionale un trend in crescita per entrambi gli indicatori (Fig. 2): si passa da una spesa di circa 609 milioni di euro del 2013 a oltre 1,5 miliardi di euro del 2021, con un incremento di oltre il 150% e un tasso di crescita annuale (CAGR) del 10,8%. Per quanto riguarda i consumi, si passa da circa 5,6 milioni di DDD del 2013 a 8,4 milioni del 2021 con un incremento del 50% e un CAGR del 4,6%. Il 99% dei farmaci orfani è dispensato nel canale degli acquisti diretti. In particolare, nel 2021, la spesa per i farmaci orfani è cresciuta di circa il 9% rispetto all'anno precedente, rappresentando circa il 6,4% della spesa farmaceutica coperta dal SSN. Per quanto riguarda i consumi, si è avuto un aumento del 3,7% rispetto al 2020, rappresentando lo 0,03% del consumo complessivo di farmaci.

Osservando i valori assoluti relativi all'anno 2021 (Tab. I), emerge che nelle regioni del Nord è stata sostenuta circa la metà (47,6%) della spesa complessiva per i farmaci orfani (730 milioni di euro). Il consumo di tali farmaci a livello nazionale si è attestato a 8,4 milioni di dosi con una prevalenza delle dosi (3,9 milioni) dispensate al Nord. Usando invece indicatori che permettono confronti regionali, si osserva una sostanziale omogeneità tra le aree geografiche in termini di spesa e consumi di farmaci orfani. La spesa *pro capite* si attesta a 25,9 euro come media nazionale, senza scostamenti rilevanti tra le regioni del Nord, del Centro e del Sud. Allo stesso modo il consumo in tutte le aree geografiche si mantiene omogeneo rispetto al valore medio nazionale pari a 0,4 DDD per 1.000 *ab die*. A livello regionale, la Valle d'Aosta, il Molise e la P.A. di Trento mostrano valori di spesa e consumo

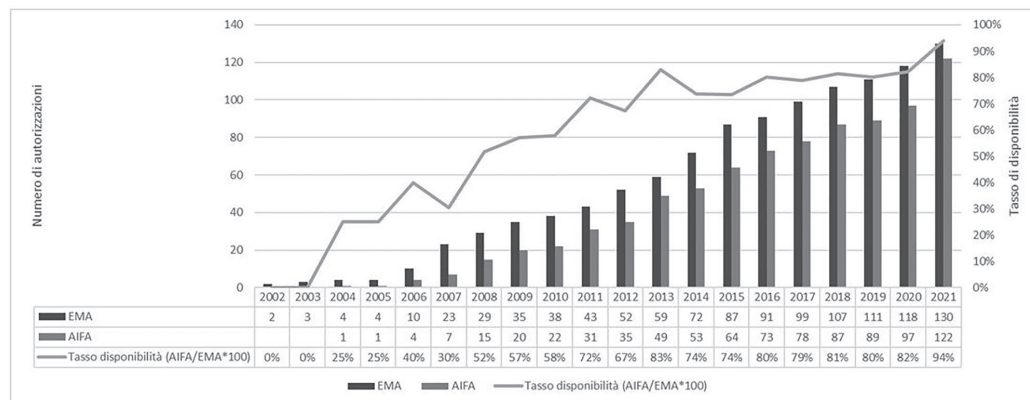


Fig. 1 - Confronto farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata EMA e disponibili in Italia (dato cumulato 2002-2021).

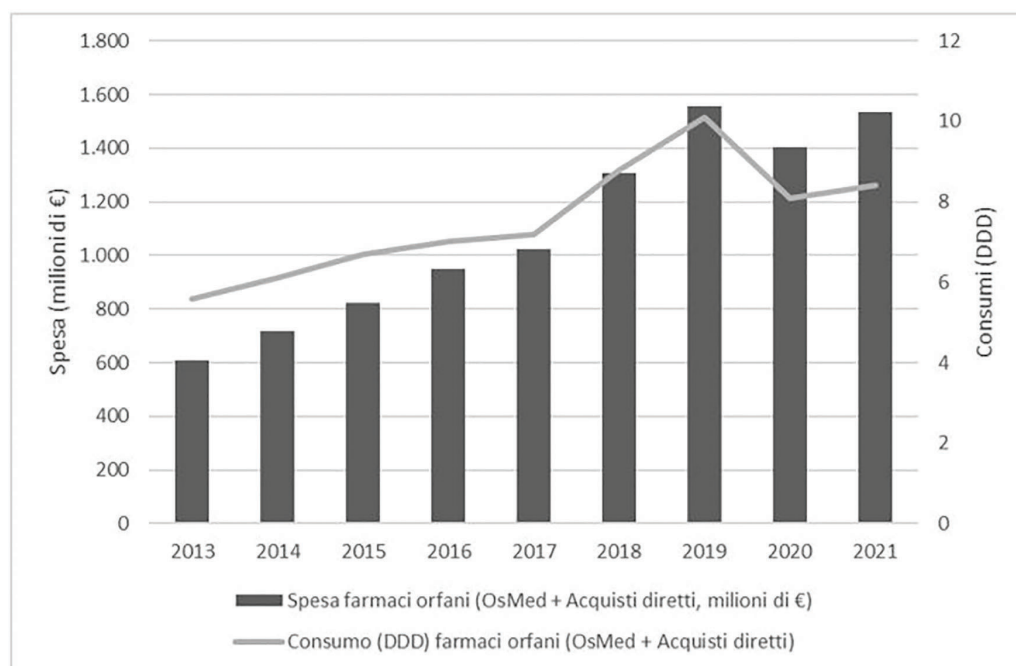


Fig. 2 - Trend dei consumi e della spesa per i farmaci orfani per il periodo 2013-2021 (classe A, H, C, inclusi C-nn).

TABELLA I - Spesa e consumo di farmaci orfani per regione, anno 2021 (Classe A, H, C Inclusi C-nn)

Regione	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc. % spesa*	% acquisti diretti	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD 1.000 ab. die
Piemonte	107,4	628,7	7,0	100,0	24,0	4,1	0,4
Valle d'Aosta	1,9	10,1	0,1	100,0	14,8	34,6	0,2
Lombardia	253,3	1244,7	16,5	99,8	25,6	15,9	0,3
P.A. Bolzano	14,0	75,5	0,9	100,0	28,3	8,9	0,4
P.A. Trento	10,7	66,5	0,7	100,0	20,2	22,1	0,3
Veneto	124,1	699,6	8,1	100,0	25,4	7,2	0,4
Friuli V.G.	32,4	202,9	2,1	99,8	25,5	9,4	0,4
Liguria	45,6	261,7	3,0	100,0	27,3	5,8	0,4
Emilia R.	141,1	707,5	9,2	100,0	31,4	18,6	0,4
Toscana	107,4	602,2	7,0	100,0	27,9	8,5	0,4
Umbria	29,9	154,9	1,9	99,8	33,0	13,4	0,5
Marche	43,3	258,4	2,8	99,9	28,0	6,7	0,5
Lazio	137,4	788,4	9,0	100,0	24,3	7,2	0,4
Abruzzo	33,2	199,4	2,2	100,0	25,4	16,1	0,4
Molise	5,8	34,3	0,4	100,0	19,1	4,3	0,3
Campania	131,4	713,0	8,6	100,0	25,2	7,4	0,4
Puglia	113,0	626,2	7,4	100,0	29,1	1,4	0,4
Basilicata	12,5	71,3	0,8	100,0	22,8	3,2	0,4
Calabria	46,2	242,8	3,0	100,0	25,4	14,0	0,4
Sicilia	106,0	572,7	6,9	100,0	22,6	15,8	0,3
Sardegna	38,4	203,7	2,5	100,0	23,2	11,0	0,3
Italia	1.535,1	8.364,5	100,0	100,0	25,9	10,2	0,4
Nord	730,6	3.897,1	47,6	99,9	26,2	12,0	0,4
Centro	318,0	1.803,9	20,7	100,0	26,6	8,1	0,4
Sud e Isole	486,6	2.663,4	31,7	100,0	25,1	8,9	0,4

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani a livello nazionale.

più bassi rispetto alla media nazionale: si osserva infatti una spesa *pro capite* rispettivamente pari a 14,8 euro, 19,1 euro e 20,2 euro, sebbene in aumento rispetto all'anno precedente. I consumi, espressi in DDD/1.000 *ab die*, si attestano a 0,2 DDD per Valle d'Aosta e a 0,3 DDD per Molise e P.A. di Trento che sono da considerarsi inferiori ai valori medi nazionali o dell'area geografica di riferimento.

La disponibilità dei farmaci orfani autorizzati in Italia e acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (considerando quindi tutti i farmaci di classe A, H, C e C-nn) su tutto il territorio nazionale, nel periodo tra gennaio 2016 e dicembre 2021, è pari a 54 farmaci complessivamente. L'analisi della disponibilità a livello delle diverse regioni è riportata nella Figura 3. Le tre regioni con la maggiore disponibilità di farmaci orfani erogati sono Lombardia, Emilia Romagna e Veneto rispettivamente con 49, 47 e 47 farmaci orfani movimentati tra quelli disponibili (91%, 87% e 87%), mentre quelle con il minor numero sono Valle d'Aosta, Molise e P.A. di Trento, che

movimentano rispettivamente 7, 15 e 20 farmaci orfani (13%, 28%, 37%). Se consideriamo la disponibilità dei farmaci orfani per aree geografiche, si osserva una distribuzione piuttosto omogenea tra Nord, Centro e Sud. Nelle regioni del Nord, vi è una disponibilità di farmaci orfani leggermente superiore alle regioni del Centro e del Sud, Isole comprese. Il numero mediano di farmaci orfani movimentati nell'area settentrionale è pari a 40 farmaci orfani (nel periodo tra il 2016 e il 2021), che corrisponde al 75% dei farmaci disponibili a livello nazionale. Le regioni del Centro e del Sud nello stesso periodo hanno movimentato rispettivamente un numero mediano di farmaci orfani pari a 39 (74%) e 37 (70%).

L'associazione tra le dimensioni demografiche delle regioni e il tasso di disponibilità di farmaci orfani nelle stesse mostra che le regioni più popolate, quali Lombardia, Campania, Lazio, Sicilia, Veneto, Piemonte e Toscana, hanno una disponibilità di farmaci orfani maggiore, che va dal 75% a oltre il 90% (Fig. 4). Le regioni più piccole, quali, per esempio,

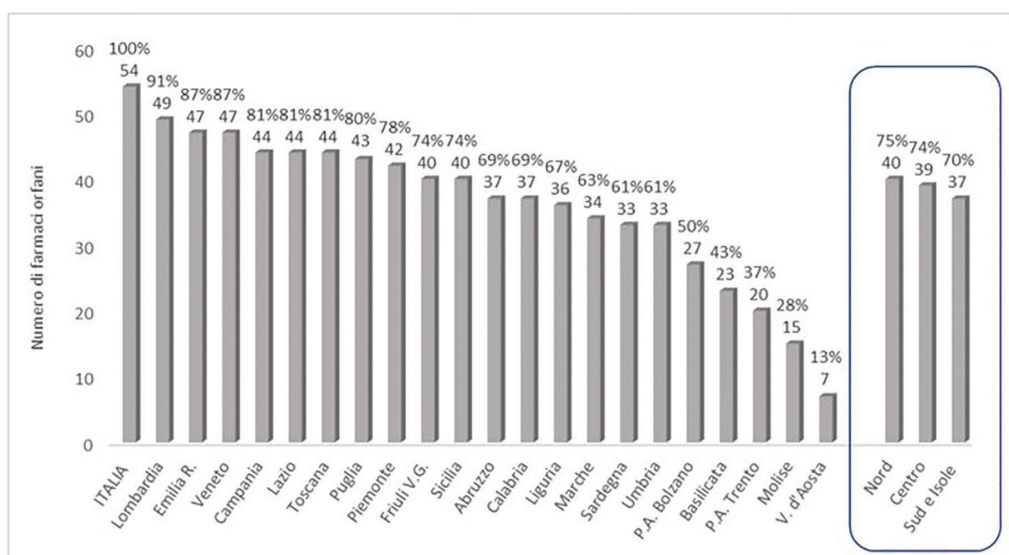


Fig. 3 - Numero di farmaci orfani autorizzati in Italia e tasso di disponibilità per regione. Dato cumulato per il periodo 2016-2021 (n = 54).

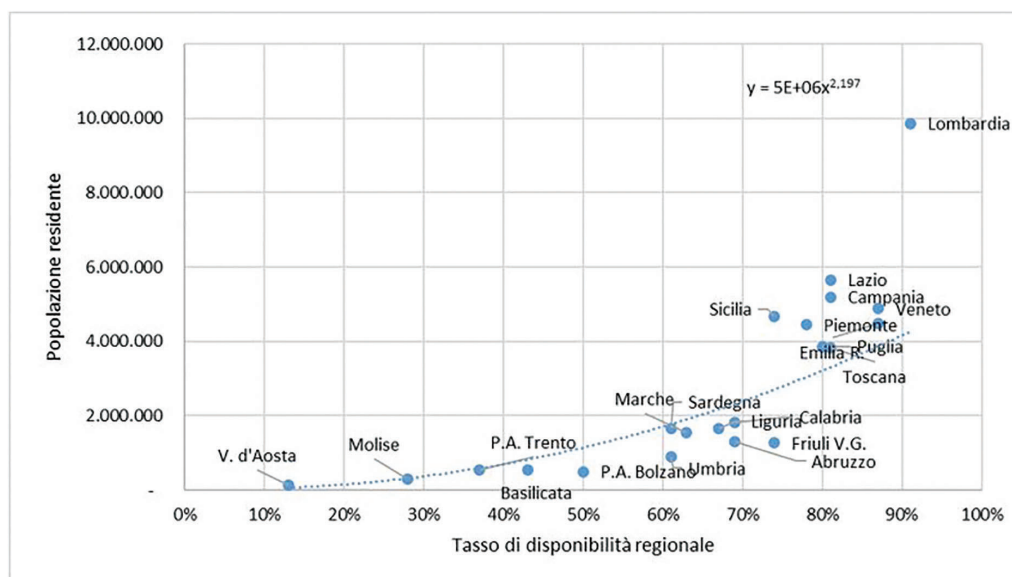


Fig. 4 - Associazione tra tasso di disponibilità di farmaci orfani nel periodo 2016-2021 e popolazione residente.



Valle d'Aosta, Molise, Basilicata e le P.A. di Trento e Bolzano, hanno una disponibilità di farmaci orfani che non supera il 50%.

Tempi di accesso sul territorio

Nel periodo 2016-2021, il tempo mediano nazionale che intercorre tra la conclusione della negoziazione in AIFA (trasmissione in Gazzetta Ufficiale della determina di P&R) e la prima dispensazione regionale si attesta intorno a 113 giorni; il tempo medio è piuttosto simile ed è pari a 123 giorni a riprova del fatto che non si osservano quindi valori estremi, positivi o negativi, particolarmente alti. Il fatto che la distribuzione dei tempi non sia eccessivamente variabile tra le regioni è evidente anche dal range interquartile (IQR) pari a 176 giorni, vale a dire superiore di 1,5 volte il valore mediano (Tab. II).

Il tempo medio necessario alle regioni per rendere disponibili i farmaci orfani ai pazienti tende a ridursi negli anni, passando da circa 400 giorni nel 2016 a circa 30 nel 2020. Nel 2021 si osserva un valore medio negativo dovuto a sole 3 specialità; è infatti importante ricordare che, in virtù della loro stessa natura, tali farmaci possono essere resi disponibili anche prima dell'effettiva chiusura del processo negoziale, che spiega quindi la presenza di valori negativi.

Se si considera la variabilità dei tempi regionali si osserva che le regioni che impiegano tempi più lunghi rispetto al valore mediano nazionale sono il Molise, la Valle d'Aosta, la P.A. di Trento e la Basilicata, alle quali è associato anche il tasso di disponibilità di farmaci orfani più basso (al di sotto del 50%) (Fig. 5). Le regioni che impiegano un minor tempo rispetto al valore medio nazionale sono 9 (Emilia Romagna, Puglia, Toscana, Campania, Piemonte, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Lazio e Lombardia), alle quali si associa un tasso di

TABELLA II - Tempo (in giorni) intercorso tra la trasmissione in Gazzetta Ufficiale della determina di P&R e la prima dispensazione regionale (periodo 2016-2021)

Anno	N° farmaci	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2016	7	356,4	-178	82	214,5	609	1762	386
2017	14	186,3	-767	70	143	210	1336	225
2018	11	209,8	-842	91	153	308,5	851	235,3
2019	9	-40,2	-778	-290	76	143	775	342,4
2020	10	30,9	-614	-47	78	144	570	221,5
2021	3	-408,8	-1.638	-1.059	-55	46	146	613,7
Totale	54	123,2	-1.638	51	113	227	1762	349,7

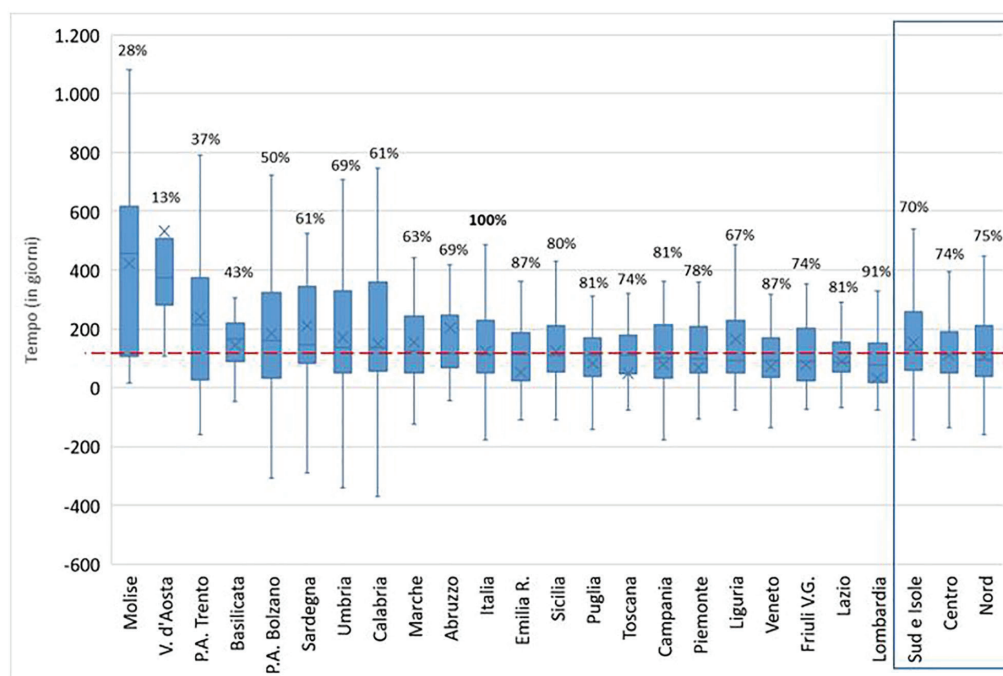


Fig. 5 - Tempi mediani (in giorni) e tasso di disponibilità a livello regionale nel periodo 2016-2021 (disposti in ordine decrescente di mediana, linea tratteggiata rossa; la x sulle barre indica il valore medio).

disponibilità di farmaci orfani molto alto. In generale, quasi tutte le regioni rendono disponibili la maggioranza dei farmaci orfani in tempi che non si discostano molto dal valore mediano nazionale di 113 giorni, infatti i rettangoli (box) delle varie regioni, la cui altezza rappresenta la maggior parte dei tempi regionali (valori che vanno dal 25° al 75° percentile), includono tutti il valore mediano nazionale a eccezione della Valle d'Aosta e del Molise. Analizzando i tempi di accesso a livello delle tre aree geografiche, Nord, Centro e Sud, si osserva che al Nord è disponibile in mediana il 75% dei farmaci orfani autorizzati e movimentati in Italia con tempistiche inferiori rispetto al tempo mediano nazionale (96 giorni rispetto a 113). Al Centro e al Sud si osserva invece una disponibilità di farmaci simile, rispettivamente del 74% e del 70%, con tempi mediani pari (Centro, 113 giorni) o di poco superiori (Sud, 127 giorni) al valore mediano nazionale.

Considerando solo le movimentazioni con valori positivi, escludendo quindi i casi in cui la movimentazione avviene prima della conclusione dell'iter negoziale all'AIFA, si osservano un tempo medio significativamente più lungo (pari a 224 giorni) tra la data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale della determina di P&R e la prima movimentazione regionale (Materiale Supplementare Tab. S1) e un aumento del tempo mediano di 30 giorni (arrivando a 143 giorni). Questa analisi mostra che, escludendo i farmaci con tempi di movimentazione negativi, vale a dire avvenuti durante la vigenza della C-nn, il numero di farmaci orfani movimentati complessivamente a livello nazionale si ridurrebbe da 54 a 50 (Materiale Supplementare Figura S2).

Infine è stato valutato se la scadenza del requisito di farmaco orfano rappresenti un elemento che limita l'accesso al farmaco. Considerando i quattro farmaci che nel 2021 hanno perso lo status di farmaco orfano, si osserva che i consumi di questi farmaci nel periodo successivo alla perdita del requisito di farmaco orfano si mantengono stabili, pertanto è possibile affermare che l'accesso non è né compromesso né influenzato negativamente (Materiale Supplementare Fig. S3).

Discussione

Questo studio rappresenta la prima analisi dettagliata peer reviewed riguardante il tema dell'accesso ai farmaci orfani in Italia (18). Nello studio sono stati valutati gli aspetti qualitativi e quantitativi della disponibilità dei farmaci orfani a livello nazionale e regionale.

In Italia è disponibile la quasi totalità dei farmaci orfani autorizzati dall'EMA (122 su 130). Non è possibile per definizione raggiungere la quota del 100% nello stesso periodo di tempo, per via delle tempistiche necessarie a espletare le procedure di nazionalizzazione che sono subordinate all'approvazione europea. Nonostante ciò, l'elevata disponibilità in Italia raggiunta soprattutto negli ultimi anni ha annullato di fatto il gap autorizzativo tra Italia e Europa che si era registrato fino al 2020, a conferma dell'efficientamento delle procedure regolatorie e negoziali volte a garantire il più rapido accesso alle terapie per i pazienti affetti da malattie rare. Inoltre, se si va anche oltre la disponibilità, viene evidenziato che, nel 2021, l'80% dei farmaci orfani autorizzati in Italia risultava rimborsato dal SSN come classe A e H, mentre il rimanente

20% o non aveva ancora intrapreso l'iter negoziale (classe C-nn, 8 casi) oppure era classificato in classe C (16 casi). L'ampia disponibilità dei farmaci orfani in Italia è confermata anche dai dati di spesa e consumo che fanno registrare un tasso di crescita annuale (CAGR), dal 2013 al 2021, maggiore rispetto al tasso di crescita osservato complessivamente per i farmaci erogati attraverso il canale degli acquisti diretti. Dai dati riportati nel Rapporto OsMed 2021 (19), la spesa farmaceutica per acquisti diretti nel periodo 2013-2021 ha presentato un CAGR del 5,9%, mentre quella per i farmaci orfani ha presentato per lo stesso periodo un CAGR quasi doppio, attestandosi al 10,8%. Anche i dati di consumo presentano lo stesso andamento, mostrando un CAGR dell'1,6% per il consumo complessivo di farmaci in acquisti diretti, mentre quello dei farmaci orfani è quasi 3 volte maggiore, presentando un CAGR del 4,6%. Questi dati mostrano un elevato take-up da parte del SSN che si traduce in un ampio accesso per i pazienti.

Una volta ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea, la disponibilità di un farmaco orfano negli Stati dell'Unione Europea segue i percorsi autorizzativi nazionali e gli eventuali procedimenti di rimborsabilità con tempistiche e procedure proprie di ogni Stato membro (13,20). In Italia, un farmaco autorizzato con procedura centralizzata viene temporaneamente inserito in classe C non negoziata (C-nn) fino al momento in cui il titolare AIC non presenta un'istanza per richiederne la rimborsabilità sul territorio nazionale. È stato osservato che, nel periodo 2012-2021, per un farmaco orfano, il tempo trascorso tra l'autorizzazione alla commercializzazione della Commissione Europea e la sottomissione del dossier di P&R in AIFA, è stato in media di circa 8,4 mesi (18). Questo tempo di latenza tra l'autorizzazione centralizzata e l'avvio del procedimento di rimborsabilità in Italia, che dipende dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, potrebbe rappresentare un ulteriore fattore di ritardo nel rendere disponibili ai pazienti i farmaci orfani.

In un'analisi internazionale condotta per conto dell'Associazione europea delle aziende farmaceutiche (EFPIA) (21), in cui viene valutato l'effettivo accesso ai farmaci orfani approvati dall'EMA in vari Paesi europei, emerge che l'Italia è collocata al terzo posto (dopo Germania e Danimarca), con una disponibilità del 75%. Per quanto riguarda le tempistiche di accesso per i farmaci orfani, il report indica che a livello europeo il tempo medio di disponibilità è di 636 giorni. Lo stesso report indica che l'Italia impiega un tempo medio per garantire l'accesso di 482 giorni, al di sotto quindi della media europea, collocandosi al 16° posto. Infatti, in Italia la durata del procedimento di negoziazione di P&R all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco, valutata come il tempo intercorso dalla data di sottomissione dell'istanza di P&R in AIFA fino alla conclusione dell'intero procedimento, è risultata in media pari a circa 1 anno (22). Questo intervallo include anche i periodi di "clock stop", durante i quali la procedura è sospesa (per consentire alle aziende di presentare documenti integrativi e controdeduzioni o per dare seguito alle richieste di audizione), pertanto i tempi effettivi di valutazione da parte della sola agenzia regolatoria devono considerarsi inferiori ai 365 giorni.

Una volta completato l'iter per la rimborsabilità con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, un farmaco orfano è acquistato dalle regioni italiane e reso concretamente disponibile per il paziente entro un tempo medio di 123 giorni. Le differenze regionali che si osservano in relazione ai tempi di disponibilità regionali possono, almeno in parte, essere attribuite alle dimensioni demografiche e quindi alla prevalenza/incidenza di casi clinici, nonché alla presenza di centri specialistici. Infatti, come mostrato, vi è un'associazione tra la popolosità delle regioni e il numero di farmaci orfani a disposizione. Per le regioni più popolate, quali, per esempio, Lombardia, Lazio, Campania ed Emilia Romagna, vi è una più rapida e maggiore disponibilità di farmaci orfani dovuta a una probabilità maggiore di avere pazienti affetti da malattie rare e anche alla presenza dei centri ospedalieri per la diagnosi e la cura di queste malattie. Al contrario, nelle regioni meno popolate, quali Valle d'Aosta, Molise e la P.A. di Trento, nelle quali la prevalenza di pazienti affetti da patologie rare è minore, si osserva un minor numero di farmaci orfani disponibili. La presa in carico e la cura del paziente devono considerarsi in ogni caso garantite in quanto spesso le regioni più piccole fanno accordi con le regioni limitrofe più grandi al fine di garantire la disponibilità delle terapie. Quasi tutte le regioni mostrano una spesa *pro capite* e un numero di DDD per 1.000 *ab die* in linea con i valori medi nazionali. Se consideriamo le tre aree geografiche Nord, Centro e Sud e Isole, si osservano valori di spesa e consumo paragonabili, a dimostrazione che vi è un'uniformità di presa in carico e di trattamento dei pazienti affetti da malattie rare. Anche la valutazione dei tempi di accesso regionale ha mostrato che la quasi totalità delle regioni italiane è in grado di rendere disponibili ai pazienti i farmaci orfani entro 4 mesi dalla conclusione dell'iter di rimborsabilità.

L'analisi di sensibilità condotta escludendo le movimentazioni precedenti alla conclusione dell'iter negoziale da parte dell'AIFA permette di concludere che, qualora non fossero disponibili anche i farmaci inclusi in C-nn, i tempi medi di accesso sarebbero notevolmente più lunghi, con un aumento di oltre l'80%. I farmaci orfani in classe C-nn possono quindi rappresentare un ulteriore strumento di accesso precoce per i pazienti. Di contro, la mancata negoziazione del prezzo del farmaco potrebbe rappresentare un problema di sostenibilità economica soprattutto per le regioni in piano di rientro che potrebbero avere difficoltà a erogare tali farmaci, in quanto considerati prestazioni extra-LEA, creando di fatto una disparità di accesso regionale per i pazienti.

Lo status di farmaco orfano garantisce una serie di vantaggi per le aziende produttrici stabiliti a livello europeo (23). In Italia, inoltre, essi godono di ulteriori benefici economici come l'esclusione dal ripiano della spesa farmaceutica. La Legge di Stabilità 2019 (L. 145/2018) (24) ha confermato l'esclusione dal pagamento dello sfondamento della spesa solo per i farmaci inseriti nel registro dei medicinali orfani dell'Unione Europea. Nel nostro studio abbiamo pertanto valutato se la scadenza dello status di farmaco orfano e la conseguente perdita delle agevolazioni economiche e fiscali potesse rappresentare un elemento di criticità nella disponibilità del farmaco per il paziente. Considerando i quattro farmaci pifrenidone, acido carginomico, ibrutinib e idrocortisone

che hanno perso il requisito di farmaco orfano nel 2021, è stato possibile verificare che la scadenza del requisito non rappresenta un potenziale danno per i pazienti, poiché i consumi rimangono stabili anche dopo la data di scadenza dello status di farmaco orfano.

La riforma della legislazione farmaceutica presentata dalla Commissione Europea, che si pone l'obiettivo di creare un mercato unico dei medicinali per garantire un accesso tempestivo ed equo ai farmaci per tutti i pazienti dell'Unione Europea, avrà un impatto importante anche per quanto riguarda i farmaci orfani. Infatti, il nuovo quadro normativo farmaceutico dell'Unione Europea prevede per tutti i farmaci, inclusi gli orfani, la riduzione del periodo di valutazione da parte dell'EMA e la riduzione dei tempi necessari per l'autorizzazione da parte della Commissione Europea; inoltre, prevede che l'esclusività di mercato, per i farmaci per le malattie rare, avrà la durata standard di 9 anni, estensibile fino a un massimo di 13 anni, attraverso periodi aggiuntivi di esclusività, se il farmaco soddisfa alcune condizioni (se il farmaco risponde a un bisogno medico insoddisfatto, se il farmaco viene lanciato in tutti gli Stati membri o se vengono sviluppate nuove indicazioni terapeutiche per un farmaco orfano già autorizzato) (25).

I limiti del nostro studio possono essere rappresentati dalle difficoltà di identificare e quantificare le movimentazioni di farmaci orfani che non vengono riportati nel flusso della tracciabilità, quali per esempio i farmaci erogati in regime di SSN dalle strutture sanitarie private convenzionate. Un altro limite può essere rappresentato dal fatto che attraverso il flusso della tracciabilità vengono realmente tracciati i farmaci orfani acquistati dalle strutture sanitarie del SSN (sell-in) ma non vi è disponibilità del flusso in uscita (sell-out) che ci permetterebbe di quantificare i consumi (erogazioni al paziente) effettivi. Infine, un ultimo limite potrebbe essere rappresentato dalla mancanza del dettaglio della mobilità regionale che non ci permette quindi di conoscere con esattezza se i pazienti trattati per regione sono effettivamente residenti in quelle regioni, riducendo di fatto la sensibilità dell'analisi di associazione tra i pazienti residenti e il numero di farmaci disponibili per regione.

Conclusioni

In conclusione quindi si può affermare che l'Italia è tra i Paesi europei con la più alta disponibilità di farmaci orfani che vengono resi disponibili ai pazienti con tempistiche inferiori alla media europea. L'accesso regionale si caratterizza per un elevato grado di omogeneità sia in termini di disponibilità dei farmaci orfani che di tempi di accesso nelle regioni italiane. Infine, la scadenza dello status di farmaco orfano non rappresenta un ostacolo per l'accesso alle cure.

Disclaimer

The views expressed in this article are the personal views of the Authors and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the respective Authors' organization.



Disclosures

Conflict of interest: All Authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Authors contribution: MLM, EA, ADF and FT contributed to the study conception and design. EA and ADF performed data collection and analyses. MLM drafted the first version of the manuscript. FT, BP, FS and FM contributed to the interpretation of data. All Authors read, commented, revised, and approved the final version of the manuscript. All Authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Bibliografia

- European Medicines Agency. Human regulatory. Orphan designation. [Online](#) (Accessed: July 2023)
- Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. [Online](#) (Accessed July 2023)
- UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare. Le Malattie rare: cosa sono. [Online](#) (Accessed July 2023)
- Legge 8 novembre 2012, n. 189. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute. (12G0212) (Entrata in vigore del provvedimento: 11/11/2012 pubblicata su GU n.263 del 10-11-2012 - Suppl. Ordinario n. 201) [Online](#) (Accessed July 2023)
- Legge 23 dicembre 1996, n. 648. Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996 (pubblicata in GU n.300 del 23-12-1996). [Online](#) (Accessed July 2023)
- Legge 24 novembre 2003, n. 326. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici. (pubblicata in GU n.274 del 25-11-2003 - Suppl. Ordinario n. 181. Entrata in vigore del provvedimento: 26/11/2003 (Ultimo aggiornamento all'atto pubblicato il 08/05/2010. [Online](#). (Accessed July 2023)
- Ministero della Salute - Decreto 7 settembre 2017. Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. (17A07305) (pubblicato in GU Serie Generale n.256 del 02-11-2017) [Online](#) (Accessed July 2023)
- European Medicines Agency. Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products. [Online](#) (Accessed July 2023)
- Osservatorio Farmaci Orfani. IV Rapporto Annuale. Accesso al mercato, spesa e innovatività dei farmaci orfani [Online](#) (Accessed July 2023)
- Bourdoncle M, Juillard-Condât B, Taboulet F. Patient access to orphan drugs in France. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):47. [CrossRef PubMed](#)
- Koçkaya G, Atalay S, Oğuzhan G, et al. Analysis of patient access to orphan drugs in Turkey. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):68. [CrossRef PubMed](#)
- Feltmate K, Janiszewski PM, Gingerich S, Cloutier M. Delayed access to treatments for rare diseases: who's to blame? *Respirology.* 2015;20(3):361-369. [CrossRef PubMed](#)
- Zamora B, Maignen F, O'Neill P, Mestre-Ferrandiz J, Garau M. Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):95. [CrossRef PubMed](#)
- Ministero della Salute - Decreto 15 luglio 2004. Istituzione, presso l'Agenzia italiana del farmaco, di una banca dati centrale finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo. (GU Serie Generale n.2 del 04-01-2005) [Online](#) (Accessed July 2023)
- Art. 68, comma 9 della L. 23-12-1998, n. 448 e ss.mm.ii., di cui è stata data attuazione con l'art. 18 del D.M. 20-9-2004, n. 245 ("Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella L. 24 novembre 2003, n. 3") [Online](#) (Accessed July 2023)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci Orfani. [Online](#) (Accessed July 2023)
- European commission. Public Health. Union Register of medicinal products. [Online](#) (Accessed July 2023)
- Osservatorio Farmaci Orfani. VI Rapporto Annuale OSSFOR. Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire l'equità di accesso ai malati rari. [Online](#) (Accessed July 2023)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. Agenzia Italiana del Farmaco; 2022. [Online](#) (Accessed July 2023)
- European Medicines Agency (EMA). Orphan Medicine in the EU. [Online](#) (Accessed July 2023)
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Association (EFPIA) Patients W.A.I.T. (Waiting to Access Innovative Therapies) Indicator Survey. [Online](#) (Accessed July 2023)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quadriennio 2018-2021. [Online](#) (Accessed July 2023)
- European Medicines Agency (EMA). Human regulatory. Orphan incentives. [Online](#) (Accessed July 2023)
- Legge 30 dicembre 2018, n. 145. Ripubblicazione del testo della legge 30 dicembre 2018, n. 145, recante: «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021», corredato delle relative note. (Legge pubblicata nel Supplemento ordinario n. 62/L alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 302 del 31 dicembre 2018). (19A00318) (GU Serie Generale n.15 del 18-01-2019 - Suppl. Ordinario n. 3), [Online](#) (Accessed July 2023)
- EUR-Lex. L'accesso al diritto dell'Unione Europea. Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006. COM/2023/193 final. [Online](#) (Accessed July 2023)



Global & Regional Health Technology Assessment

www.aboutscience.eu

ISSN 2283-5733

ABOUTSCIENCE