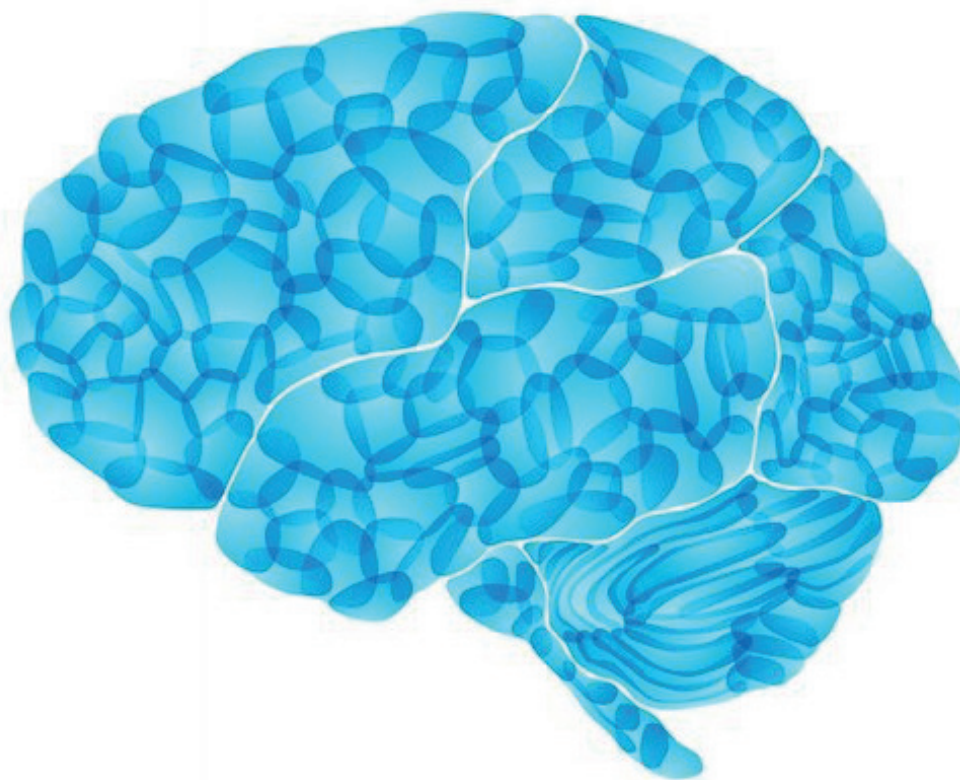


VOL 10 / ANNO 2015 / PAG 1-12

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi di costo-efficacia per i farmaci di prima linea della
classe degli interferoni beta per pazienti con Sclerosi
Multipla a decorso recidivante-remittente





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

Editorial Board

Giorgio L. Colombo
Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo
Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Elena Varin
Pierluigi Viale

Direttore Responsabile

Marta Vinci

Editor-in-Chief

Giorgio L. Colombo

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



© SAVEstudi.it 2015

Volume n. 1 / 2014 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di SAVEstudi.it

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.

Analisi di costo-efficacia per i farmaci di prima linea della classe degli interferoni beta per pazienti con Sclerosi Multipla a decorso recidivante-remittente

Giorgio L. Colombo¹, Mauro Caruggi², Chiara Ottolini³

¹ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia, Italia | ² Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo di Busto Arsizio, Varese, Italia | ³ Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate di Gallarate, Varese, Italia

ABSTRACT

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM), malattia complessa del sistema nervoso centrale a genesi immunomediata, colpisce nella maggior parte dei casi giovani adulti con ricadute rilevanti sulla vita sociale delle persone colpite e dei loro familiari. La Sclerosi Multipla a decorso recidivante-remittente (SM-RR) è la forma clinica più frequente, con circa l'85% delle persone con SM.

MATERIALE E METODI

Obiettivo del lavoro è quello di valutare il rapporto costo-efficacia della classe degli interferoni beta considerati farmaci di prima linea per la cura della SMRR nel contesto italiano. È stato sviluppato un modello ad albero decisionale per calcolare il costo dei trattamenti per i pazienti affetti da SMRR al fine di differenziare i pazienti che presentavano ricadute vs. quelli che non ne presentavano nell'arco temporale di due anni. Il tasso di progressione della malattia è stato messo in relazione al tasso di aderenza dei pazienti al trattamento. I farmaci confrontati sono stati i seguenti: IFN β -1a sottocutaneo (SC-IFN β -1a, Rebif 44[®] formulazione cartucce), coadiuvato dal device Rebismart[®] somministrato tre volte alla settimana; IFN β -1a intramuscolare (IM-IFN β -1a, Avonex[®]) somministrato una volta a settimana (30 microgrammi) ed infine IFN β -1b sottocutaneo (Betaferon[®]).

RISULTATI

Il paziente in trattamento con SC-IFN β -1a (Rebif 44[®]) presenta un costo di € 40.122 vs € 40.885 di IFN β -1b (Betaferon[®]) e di € 48.135 con IM-IFN β -1a (Avo-

Corrispondence:

Giorgio L. Colombo
University of Pavia, Department
of Drug Sciences
Viale Taramelli12
27100 Pavia - ITALY
tel +39 0382 987370
fax +39 0382 529095
giorgio.colombo@unipv.it

nex®). I valori di costo così ottenuti sono stati rapportati ai dati del numero di ricadute (relapse) evitate al fine di trovare un indicatore sintetico di scelta che consideri uno dei principali driver della terapia. SC-IFNβ-1a (Rebif 44®) è emerso il farmaco meno costoso e il più efficace in virtù di sole 1,81 ricadute nei due anni di studio considerati vs 2,09 di IFN β-1b (Betaferon®) e 2,26 di IM-IFN β-1a (Avonex®). I risultati del modello sono stati infine sottoposti ad analisi di sensibilità deterministica, confermando la validità del caso base.

CONCLUSIONE

La mancata aderenza di un paziente con SMRR può compromettere l'efficacia di una terapia e determinare un aggravamento delle condizioni di salute, e in ultima istanza, un peggioramento della qualità della vita del paziente, con un contestuale aumento del costo per paziente trattato.

KEYWORDS

multiple sclerosis, interferon, pharmacoeconomics, model simulation, cost-effectiveness.

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM), malattia complessa del sistema nervoso centrale a genesi immunomediata, colpisce nella maggior parte dei casi giovani adulti con ricadute rilevanti sulla vita sociale delle persone colpite e dei loro familiari. I dati epidemiologici sulla diffusione della sclerosi multipla stimano a 3 milioni le persone con sclerosi multipla in tutto il mondo di cui 400.000 in Europa. L'Italia è uno dei paesi a più alto rischio di sviluppo della malattia con una prevalenza stimata tra lo 0,04% e lo 0,15% della popolazione generale (M. R. Tola, 2013). La SM è una malattia neurologica con decorso variabile, ad evoluzione cronica e progressivamente invalidante. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito la Sclerosi Multipla una delle malattie socialmente più costose: in Italia il costo sociale annuo della SM è stato stimato pari a circa un miliardo e 600 milioni di euro. L'importo medio annuo dovuto per paziente con SM nel 2011 è stato stimato tra 23 mila euro per persone con disabilità lieve e i 63 mila euro per soggetti con disabilità grave (Ponzio M, et al; 2014).

La Sclerosi Multipla a decorso recidivante-remittente (SM-RR) è la forma clinica più frequente. Circa l'85% delle persone con SM ha inizialmente questa forma di malattia, caratterizzata da episodi acuti (detti "poussè" o "ricadute", che insorgono nell'arco di ore o giorni e sono destinati a regredire del tutto o in parte in un tempo variabile) alternati a periodi di benessere (definiti 'remissioni') (Jeffrey A Cohen, 2007). La terapia della SM prevede fin dalle fasi più precoci della malattia l'uso di farmaci modificanti il decorso ad azione immunomodulante, (TMD), molti dei quali nel corso degli anni si sono dimostrati efficaci, ma con profili di tollerabilità differenti (Pugliatti et al; 2006). Tra i farmaci immunomodulanti attualmente approvati per la terapia della SMRR ci sono gli Interferoni beta i quali sono in grado di ridurre la frequenza di recidive, la comparsa di nuove lesioni alla risonanza magnetica e rallentare il progressivo accumulo di disabilità.

Dati di letteratura supportano la superiorità dell'IFN ad alta dose ed alta frequenza di somministrazione già dall'inizio del trattamento e suggeriscono lo switch a

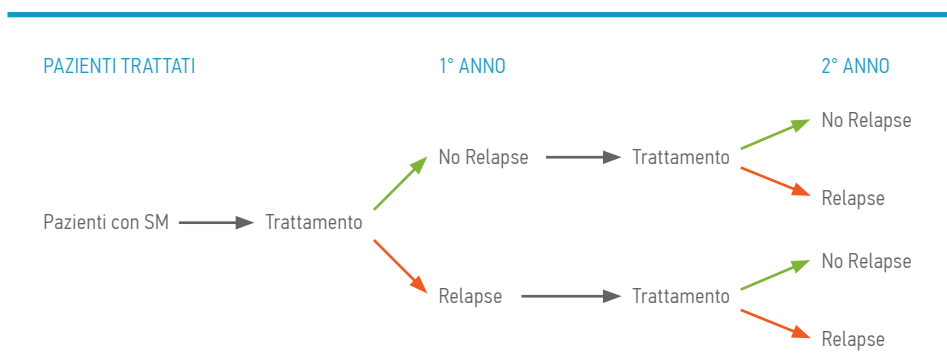
quest'ultimo dai bassi dosaggi e dalle basse frequenze di somministrazione (Boyko 2010). Anche i pazienti che hanno presentato un singolo episodio clinico traggono beneficio dalla terapia con interferone ed è stato osservato un significativo ritardo del secondo episodio clinico nei soggetti trattati. In virtù di questi risultati la terapia con IFN è oggi consigliata ed approvata anche per i pazienti che hanno avuto un singolo episodio e a rischio pertanto di sviluppare SM definitiva. Tutti questi risultati indicano che la terapia immunomodulante con interferone beta è tanto più efficace quanto prima viene intrapresa (Freedman MS. 2014). La necessità di prolungare il trattamento per lunghi periodi non definibili a priori, modulabili in base alla risposta valutata nel tempo e con possibilità di switch tra le varie classi di farmaci, pone il neurologo di fronte a temi emergenti di tipo farmaco-economico in particolare al rapporto costo efficacia dei farmaci utilizzati e alle risorse disponibili.

MATERIALI E METODI

Obiettivo del presente lavoro è quello di valutare il rapporto costo-efficacia, nel contesto italiano, della classe degli interferoni beta considerati farmaci di prima linea per la cura della SMRR. Per tale ragione è stato sviluppato un modello decisionale analitico ad albero su piattaforma Microsoft Excel® sulla base di un progetto sviluppato da Goldberg (Goldberg et al 2009) ed adattato allo scenario italiano, con dati di letteratura e prezzi/costi del ns. Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il modello è stato strutturato ad albero decisionale per calcolare il costo dei trattamenti per i pazienti affetti da Sclerosi Multipla Recidivante Remittente. I due rami del ns. modello hanno permesso di differenziare i pazienti che presentavano ricadute vs. quelli che non ne presentavano nell'arco temporale di due anni. (Fig.1)

L'analisi di costo-efficacia condotta confronta i diversi interferoni beta come terapia di prima linea per il trattamento della SM-RR. In particolare: IFN β -1a sottocutaneo (SC-IFN β -1a, Rebif 44® formulazione cartucce), coadiuvato dal device Rebismart® somministrato tre volte alla settimana; IFN β -1a intramuscolare (IM-IFN β -1a, Avonex®) somministrato una volta a settimana (30

FIGURA 1
Struttura del modello



microgrammi) ed infine IFN β -1b sottocutaneo (Betaferon®) somministrato ogni due giorni (Halpern et al; 2011). Il modello è stato costruito secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale, l'analisi è stata condotta su un orizzonte temporale di due anni. Il tasso di progressione della malattia è stato relazionato al tasso di aderenza, al contrario dei costi delle terapie. Tale scelta risulta essere giustificata dal fatto che il pagatore pubblico si trova a finanziare una tecnologia sanitaria, che nella realtà non viene utilizzata dal paziente, e che risulta essere inefficace nel limitare la progressione della malattia (Tan, 2011; Steinberg, 2010).

Per la quantificazione del costo farmacologico delle terapie è stato utilizzato il prezzo di cessione massimo alle strutture ospedaliere pubblico (ex factory price) riportato nelle Gazzette Ufficiali di autorizzazione all'immissione in commercio. Per determinare i costi nel modello dello studio sono stati utilizzate le percentuali di pazienti che:

- » Sviluppo di ricadute (relapse), valorizzando il costo dell'evento secondo i dati dello studio di (Goldberg LD, 2009),

- » sviluppa progressione di malattia, valorizzando i tassi secondo i dati disponibili in letteratura (Amato et al 2002)
- » sviluppa un tasso alto di Neutralizing antibodies (NABs), (Jungedal, 2012), l'accumulo di almeno 3 nuove lesioni T1 pesate e/o più di 5 lesioni T2 pesate (Bonavita et al 2006; Jacobs L.D. et al 1996) come elementi diagnostici e determinanti lo switch di terapia a farmaci di seconda linea (Freedman et al 2014).

I risultati del modello sono stati infine sottoposti ad analisi di sensibilità deterministica al fine di identificare, valori soglia che generano una modifica dei risultati rispetto al caso base e per testare variabili che impattano maggiormente sul risultato finale del modello (Drummond et al, 2006; Husereau et al 2013).

ANALISI DEGLI OUTCOMES DEI TRATTAMENTI

Per tenere conto dell'evoluzione, delle caratteristiche della SM e dei costi ad essa associate, sono stati considerati i seguenti parametri: il numero di recidive (relapse), (Goldberg LD, 2009), tasso di progressione (Goldberg LD, 2009), sviluppo di anticorpi neutralizzanti

TABELLA 1
Parametri di efficacia e probabilità del modello

	N° recidive	Tasso di progressione	Sviluppo NAB	Lesioni T1 risonanza	Lesioni T2 risonanza	Aderenza
Non trattati	2,58	0,45				
Rebif 44	1,81	0,33	9,00%	8,99%	8,00%	92,00%
Avonex	2,26	0,34	2,00%	40,88%	53,33%	68,40%
Betaferon	2,09	0,37	13,00%	13,90%	10,13%	61,80%

TABELLA 2
Analisi dei costi e modalità
di valorizzazione

	Dose settimanale (mcg)	Siringhe/ cartucce per confezione	Dose per siringa (mcg/mg)	Costo per confezione	Confezioni anno	Costo totale trattamento
Rebif 44	132	4	44 (mcg)	€ 928	13	€ 12.085
Avonex	30	4	30 (mcg)	€ 764	13	€ 9.937
Betaferon	0,875	15	0,25 (mg)	€ 830	12	€ 9.959
Ricadute						€ 4.600
Costo progressione disabilità						€ 938
Farmaco di 2° linea						€ 20.480

(NAB) (Jungedal,2012), numero di lesioni alla risonanza magnetica nelle sequenze pesate in T1 captanti il mezzo di contrasto (Bonavita et al 2006; Jacobs L.D. et al 1996), numero di lesioni alla risonanza magnetica nelle sequenze pesate in T2 (Sormani 2012);e infine i dati di aderenza al trattamento (Willis 2014, Reynolds 2010). (Tab.1)

Una percentuale significativa di pazienti sviluppa anticorpi neutralizzanti l'effetto dell'interferone beta, denominati NABs, dall'inglese neutralizing antibodies against interferon beta. In alcuni studi, la presenza di NABs si è associata a una maggiore frequenza di ricaduta e a una maggiore possibilità di progressione della malattia. (Hartung, 2011)

Inoltre attraverso le immagini T1 e T2 pesate, ottenute alla risonanza magnetica nucleare (RMN), può essere valutato il grado di attività di malattia e la risposta al trattamento. In particolare le lesioni T1 pesate captanti il mezzo di contrasto indicano un danno della barriera ematoencefalica recente ed una malattia in fase attiva. Viceversa, le lesioni T2 pesate caratterizzano il carico di malattia accumulato nel tempo (Polman Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria Chris H ANN NEUROL 2011;69:292-302). Entrambi i parametri hanno una validità ed un diverso significato nella valutazione della risposta trattamento. Per quanto concerne l'aderenza, l'Organizzazione Mondiale della Sanità la riconosce come uno dei fattori fondamentali che contribuiscono ad un uso efficiente delle terapie (Serup et al 2006). La valutazione dei costi delle

tre strategie farmacologiche considerate dal modello (SC-IFNβ-1a, Rebif 44®, IM-IFN β-1°-Avonex®, IFN β-1b (Betaferon®) è stata effettuata considerando la dose settimanale espressa in mcg, il numero di siringhe/cartucce per confezione, la dose per siringa/cartuccia espressa in mcg/mg, il costo per confezione, le confezioni consumate all'anno, e infine il costo totale del trattamento, come mostrato dalla Tabella 2. Inoltre si è tenuto conto dei seguenti altri fattori di costo sanitario: costo delle ricadute (Kobelt et al 2006), costo per progressione di disabilità sulla base degli indici EDSS, (Amato et al 2002) costo del farmaco di seconda linea (Gazzetta Ufficiale) (Tab.2). Tutti i valori sono poi stati attualizzati all'anno 2014, sulla base dell'inflazione e dei prezzi medi dei consumatori italiani (ISTAT, 2014).

FIGURA 2
Risultati: Costi sanitari e totali per i diversi trattamenti

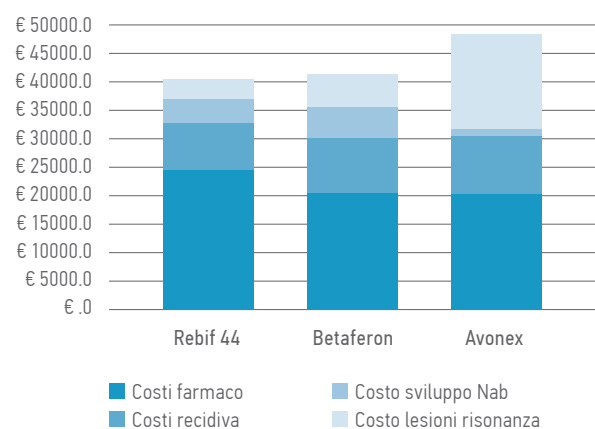


TABELLA 3

Risultati: rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) per i diversi trattamenti

Trattamento	Costo medio per paziente (C)	Efficacia media (num. recidive) per paziente (E)	Delta costo (ΔC)	Delta Efficacia (ΔE)	ICER (ΔC/ΔE)
Rebif 44	€ 40.122	1,81			
Betaferon	€ 40.885	2,09	€ 763	-0,28	Dominato
Avonex	€ 48.135	2,26	€ 8.013	-0,45	Dominato

RISULTATI

I risultati dell'analisi dei costi totali per i diversi trattamenti, suddivisi per le diverse voci di costo a carico del SSN sono mostrati in Figura 2.

Analizzando i costi totali si evince come il paziente in trattamento con SC-IFNβ-1a (Rebif 44®), costi complessivamente € 40.122 vs € 40.885 di IFN β-1b (Betaferon®) ed € 48.135 di IM-IFN β-1a (Avonex®). (Tabella 3) I valori di costo così ottenuti sono stati rapportati ai dati del numero di ricadute (relapse) evitate al fine di trovare un indicatore sintetico di scelta di costo-efficacia, che consideri uno dei principali driver della terapia. Combinando i dati di costo ed efficacia media per paziente, otteniamo i valori sintetici di ICER, ossia di rapporto di costo efficacia incrementale, riportati in Tabella 3.

Il dato presente in tabella 3 che riguarda l'efficacia media per paziente, fa riferimento al numero di relapse, ossia al numero di ricadute per paziente. L'analisi di costo-efficacia mostra come il trattamento con SC-IFNβ-1a (Rebif 44®) risulti essere dominante nei confronti di IM-IFN β-1a (Avonex®) e IFN β-1b (Betaferon®). Dalla tabella si evince come, SC-IFNβ-1a (Rebif 44®) sia il farmaco meno costoso e il più efficace in virtù di sole 1,81 ricadute nei due anni di studio considerati vs 2,09 di IFN β-1b (Betaferon®) e 2,26 di IM-IFN β-1a (Avonex®).

La valutazione di costo-efficacia è stata sottoposta ad analisi di sensibilità univariata modificando le ipotesi del caso base al fine di verificare eventuali cambiamenti di risultato rispetto allo scenario principale. I parametri che sono stati fatti variare sono: costo dei tre farmaci (Regione Veneto 2013), inclusione delle lesioni T2 pesate, valorizzazione del 40% dei pazienti esprimanti un titolo medio di NABs. L'analisi di sensibilità ad una via (Tab. 4) conferma la validità del caso base, con l'unica

eccezione in cui si faccia variare solo i costi rispetto al caso base (scenario 1) e SC-IFNβ-1a (Rebif 44®) non risulta essere più dominante in quanto non più il meno costoso ma, l'ICER calcolato ha un valore pari a €856 comunque ampiamente accettato e consigliato dal punto di vista farmacoeconomico.

DISCUSSIONE

L'analisi decisionale, la cui metodologia è stata impiegata nel presente lavoro, rappresenta un sistema per rendere obiettivo il processo decisionale farmacoeconomico, sulla base delle probabilità dei risultati clinici e dei costi economici (Drummond et al 2005). L'analisi farmacoeconomica proposta ha quindi evidenziato che l'IFNβ-1a sc (Rebif 44®) è dominante rispetto alle altre strategie terapeutiche (IM-IFN β-1°- Avonex®, IFN β-1b -Betaferon®) e risulta la terapia meno costosa e più efficace in una coorte ipotetica di pazienti affetti da SMRR. Questo è molto importante in un contesto, quale quello sanitario, in cui le risorse sono scarse ed è fondamentale che il loro utilizzo sia razionale ed efficace: ciò consente di operare delle scelte razionali ed implementare politiche sanitarie orientate a garantire una maggior qualità dell'assistenza. L'Organizzazione Mondiale della Sanità riconosce che l'aderenza è uno dei fattori fondamentali che contribuiscono ad un uso efficiente delle terapie (Serup et al 2006). Il successo di una terapia non dipende solo dalla correttezza della diagnosi e della scelta terapeutica da parte del medico; è fondamentale che il paziente "aderisca" alla cura, ovvero che segua esattamente le indicazioni fornitegli e per il tempo necessario. La mancata aderenza può infatti compromettere l'efficacia di una terapia e determinare un aggravamento delle condizioni di salute,

TABELLA 4
Risultati dell'analisi
di sensibilità

Scenario 1					
Trattamento	Costo medio per paziente (C)	Efficacia media per paziente (E)	Delta costo (ΔC)	Delta Efficacia (ΔE)	ICER ($\Delta C/\Delta E$)
Betaferon	€ 36.639	2,09			
Rebif 44	€ 36.876	1,81	€ 236	0,28	€ 856
Avonex	€ 46.202	2,26	€ 9.562	-0,17	Dominato

Scenario 2					
Trattamento	Costo medio per paziente (C)	Efficacia media per paziente (E)	Delta costo (ΔC)	Delta Efficacia (ΔE)	ICER ($\Delta C/\Delta E$)
Rebif 44	€ 40.153	1,81			
Betaferon	€ 40.790	2,09	€ 637	-0,28	Dominato
Avonex	€ 68.047	2,26	€ 27.894	-0,45	Dominato

Scenario 3					
Trattamento	Costo medio per paziente (C)	Efficacia media per paziente (E)	Delta costo (ΔC)	Delta Efficacia (ΔE)	ICER ($\Delta C/\Delta E$)
Rebif 44	€ 37.203	1,81			
Betaferon	€ 38.114	2,09	€ 910	-0,28	Dominato
Avonex	€ 46.365	2,26	€ 9.162	-0,45	Dominato

Scenario 4					
Trattamento	Costo medio per paziente (C)	Efficacia media per paziente (E)	Delta costo (ΔC)	Delta Efficacia (ΔE)	ICER ($\Delta C/\Delta E$)
Rebif 44	€ 40.480	1,81			
Betaferon	€ 42.264	2,09	€ 1.784	-0,28	Dominato
Avonex	€ 68.211	2,26	€ 27.731	-0,45	Dominato

la necessità di esami o di ulteriori farmaci, l'aumento della morbilità e della mortalità e in ultima istanza, un peggioramento della qualità della vita del paziente, con un contestuale aumento del costo per paziente trattato. L'aderenza a una terapia si riferisce all'atto di conformarsi alle indicazioni dei professionisti sanitari in termini di tempistica, dosaggio, frequenza e durata di somministrazione dei farmaci prescritti (Catapano, 2010). L'ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - riconosce "aderenza" e "compliance" come sinonimi, recentemente Cramer et al nel 2008 hanno incoraggiato l'utilizzo di "aderenza"

come termine generale che descrive il comportamento dei pazienti e "compliance" e "persistenza" come misure specifiche che quantificano due diversi aspetti dell'adesione alla terapia (Cramer JA et al. 2008).

La scarsa aderenza al trattamento si colloca, per tutte le malattie, tra le cause principali di risultati clinici sub-ottimali; il trattamento migliore, infatti, può diventare, a causa della scarsa aderenza, inefficace o meno efficace, così come esporre il paziente a rischi quali effetti collaterali da repentina interruzione della terapia, sviluppo di resistenze, dipendenza farmacologica e tossicità da sovradosaggio (Rybacki JJ. 2002; Dunbar-Ja-

cob J, 2000). Nello specifico, come dimostrato nel lavoro di Tan et al, (Tan, 2011) l'aderenza al trattamento dei pazienti con SMRR riduce il tasso di ospedalizzazioni e ricadute.

L'aderenza alla terapia, specie per la gestione di terapie croniche come la SM, potrebbe essere un parametro che il decisore pubblico potrebbe utilizzare al fine di razionalizzare le risorse economiche ed effettuare un maggiore controllo sui costi del percorso di cura del paziente.

Il lavoro proposto presenta tuttavia alcuni limiti. Il più importante riguarda i dati inseriti nel modello: il parametro di efficacia ad esempio, è basato su uno studio di due anni e potrebbe essere inadeguato per un modello che tratta una malattia cronica; andrebbe quindi esteso nel tempo. Un'altra importante limitazione riguarda le assunzioni sulle quali è basato il modello, che si sono rese necessarie per semplificare e completare il modello. In particolare questo riguarda le probabilità di transizione che mancavano in alcuni casi e quindi si è assunto che rimanessero costanti nel tempo, e alcuni dati, che sono stati derivati da fonti bibliografiche diverse e considerati accettabili per una popolazione italiana (Colombo et al 2011). Il ricorso ai modelli diviene quindi necessario, come nel presente caso, quando la sperimentazione clinica è incompleta o carente (in questo caso, i dati necessari per la valutazione economica derivano da fonti diverse e disomogenee), misura solo un risultato intermedio o un follow-up di breve periodo (il modello può essere utilizzato per predire i possibili risultati finali).

Nel nostro lavoro la riduzione di recidiva è stata considerata come parametro di riferimento dell'efficacia dei trattamenti e probabilmente fattore anticipatorio di cambiamenti nella qualità di vita (Quality of Life - QoL) dei pazienti. Nel lavoro proposto non è stato possibile imputare questo aspetto di modifica nella QoL; tuttavia l'inclusione di valori di QoL nel modello proposto non avrebbe però fatto altro che consolidare il risultato a favore di SC-IFN β -1a (Rebif 44®). I limiti delle ipotesi formulate nel modello sono state sottoposte ad una

rigorosa analisi di sensibilità probabilistica che ne ha identificato i limiti e i range di variazione.

I risultati proposti, oltre ai limiti sopra riportati, ci permettono tuttavia di proporre una strada farmaco-economica per cercare di assegnare un valore economico oltre al semplice prezzo del farmaco a regimi di trattamento per la SM. Questa strada si muove attraverso lo sviluppo di un insieme di lavori epidemiologici, di costo della malattia, di modelli di simulazione, necessari per avere il quadro dei costi e della loro evoluzione nel tempo e di studi clinici, per valutare e confrontare le diverse alternative di trattamento anche espressi in termini di Qualità della vita. Le informazioni presenti in questa tipologia di lavori dovrebbero essere sintetizzate all'interno di modelli di simulazione farmaco-economica a costante supporto dei policy maker in quanto le decisioni di allocazione delle risorse (prezzo e rimborso del farmaco) devono essere effettuate prima dell'introduzione sul mercato e quindi sulla base di ipotesi e simulazioni che solo la presenza successiva del farmaco nel mercato sapranno effettivamente validare. A questa tipologia di lavori occorre però affiancare una costante attività di monitoraggio e valutazione in real practice tramite lo sviluppo di patient registry e l'interrogazione di data base amministrativi al fine di verificare e rivalutare i risultati delle simulazioni sopra riportate per un costante aggiornamento e verifica per un più preciso riconoscimento del valore economico di una innovazione in ambito farmaceutico. Nonostante tutte le limitazioni dei modelli di farmaco-economia, questi strumenti svolgono un ruolo fondamentale quando è necessario stabilire priorità nello stanziamento delle risorse. Essi, infatti, forniscono ai responsabili delle decisioni all'interno dei sistemi sanitari strumenti utili per prendere decisioni più razionali ed efficaci. Raccogliendo i dati appropriati e integrando questi dati all'interno dei modelli sopra proposti è possibile ottenere una stima più accurata del rapporto costo-efficacia delle diverse strategie di trattamento dei pazienti con SM e fornire prove significative da utilizzare in future valutazioni farmaco-economiche prospettiche.

CONFLITTO DI INTERESSE

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione ai contenuti del presente articolo. Questo lavoro è stato realizzato grazie ad un grant messo a disposizione da MerckSerono Spa, Roma.

BIBLIOGRAFIA

- » M. R. Tola, Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale nella Sclerosi Multipla della Regione Emilia-Romagna: impatto sull'organizzazione, e sui costi di gestione della malattia attraverso l'impiego di un software di valorizzazione economica. ClinicoEconomics - Italian Articles on Outcomes Research, 2013 8:13-24
- » Ponzio M, Gerzeli S, Bricchetto G, Bezzini D, Mancardi GL, Zaratin P, Battaglia MA. Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurol Sci.* 2014 Aug 11 (DOI) 10.1007/s10072-014-1925-z.
- » Jeffrey A Cohen & Richard A Rudick. Multiple Sclerosis Therapeutics. Ed. 3 ed. Informa healthcare; 2007AISM 2014
- » Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I, The epidemiology of multiple sclerosis in Europe, *Eur J Neurol.* 2006 Jul; 13(7):700-22
- » Boyko Alexey N, Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon b-1a in patients with multiple sclerosis: maximizing therapy through long-term adherence. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2010) 10(4):653-666
- » Freedman MS. Evidence for the efficacy of interferon beta-1b in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis in individuals with clinically isolated syndrome. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014 Nov;7(6):279-88.
- » Goldberg Lawrence D.; Edwards Natalie C.; Fincher Contessa; Doan Quan V.; AL-Sabbagh Ahmad; and Meletiche Dennis M. Comparing the Cost-Effectiveness of Disease-Modifying Drugs for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(7):543-55
- » Rachel Halpern, Sonalee Agarwal, Carole Dembek, Leigh Borton, Maria Lopez-Bresnahan. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2011; 5: 73-84.
- » Hiangkiat Tan, Qian Cai, Sonalee Agarwal, Judith J. Stephenson, Siddhesh Kamat. Impact of Adherence to Disease-Modifying Therapies on Clinical and Economic Outcomes among Patients with Multiple Sclerosis. *Springer Healthcare* 2011.;
- » Stephanie C. Steinberg, Richard J. Faris, Cyril F. Chang, Andrew Chan and Mark A. Tankersley. Impact of Adherence to Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis A Non-Experimental, Retrospective, Cohort Study *Clin Drug Investig* 2010
- » Maria Pia Amato, Mario A. Battaglia, Domenico Caputo, Giovanni Fattore, Simone Gerzeli, Michele Pitaro, Arturo Reggio, Maria Trojano, The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *Journal of Neurology* February 2002, Volume 249, Issue 2, pp 152-163
- » Jungedal R, Lundkvist M, Engdahl E, Ramanujam R, Westerlind H, Sominanda A, Hillert J, Fogdell-Hahn A. Prevalence of anti-drug antibodies against in-

- terferon beta has decreased since routine analysis of neutralizing antibodies became clinical practice. *Mult Scler.* 2012 Dec;18(12):1775-81.
- » Bonavita S, Dinacci D, Lavorgna L, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, Bresciamorra V, Orefice G, Paciello M, Coniglio G, Di Costanzo A, Valentino P, Patti F, Salemi G, Simone I, Tedeschi G. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta in clinical practice: 2-year follow-up data from the South Italy Mobile MRI Project. *Neurol Sci.* 2006 Sep;27 Suppl 5:S365-8.
 - » Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschield CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology.* Volume 39, Issue 3, pages 285–294, March 1996
 - » Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
 - » Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al; ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) – explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health.* 2013;16(2):231–250.
 - » MP Sormani, J Rio, M Tintorè, A Signori, D Li, P Cornelisse, B Stubinski, ML Stromillo, X Montalban and N De Stefano Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis *Mult Scler* published online 25 September 2012;
 - » Helen Willis, Julie Webster, Anne Marie Larkin, Laura Parkes Patient Preference and Adherence 2014;8 843–851
 - » Reynolds MW1, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2010 Mar;26(3):663-74.
 - » Hartung, MD Interferon β -1b–neutralizing antibodies 5 years after clinically isolated syndrome H.-P., Published online before print August 17, 2011, *Neurology* August 30, 2011 vol. 77 no. 9 835-843)
 - » H. Polman. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria *Chris ANN NEUROL* 2011;69:292–302).
 - » Serup J, Lindblad AK, Maroti M, Kjellgren KI, Niklasson E, Ring L, Ahlner J. 2006, To follow or not to follow dermatological treatment – a review of the literature. *Acta Derm Venereol;* 86: 193–197
 - » G Kobelt, J Berg, P Lindgren, S Fredrikson, and B Jönsson Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Aug 2006; 77(8): 918–926.
 - » <http://www.gazzettaufficiale.biz/index.html>
 - » Istat. Indice dei prezzi al consumo per le rivalutazioni monetarie [Consumer Price Index for inflation adjustments]. Roma: Istituto nazionale di statistica. Available from: <http://www.istat.it/it/archivio/30440> Accessed November 7, 2014.
 - » Regione Veneto Allegato A 1.1 DGR n°641 del 7 maggio 2013 reperibile su internet all'indirizzo http://www.regione.veneto.it/c/document_library/get_file?uuid=f2ae16f1-1864-4849-a674-92f069b40dfe&groupId=10793
 - » Catapano A. Aderenza e persistenza alla terapia, *CARE,* 3, 2010

- » Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7
- » Rybacki JJ. Improving cardiovascular health in postmenopausal women by addressing medication adherence issues. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 2002, 42:63-71.)
- » Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, Ryan CM, Seireika SM, Doswell WM. Adherence in chronic disease. *Annual Review of Nursing Research*, 2000, 18:48-90
- » Colombo GL, Colangeli V, Di Biagio A, Di Matteo S, Viscoli C, Viale P. Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:197-205.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE

© 2015 10:1-12 Colombo et al, publisher and licensee S.A.V.E. Srl.
This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use,
provided the original work is properly cited.

