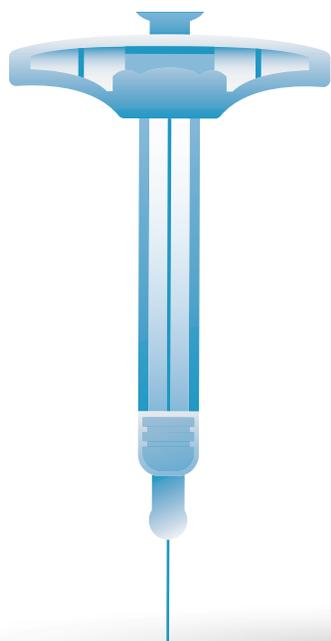


VOL 14 / ANNO 2019 / PAG 1-13

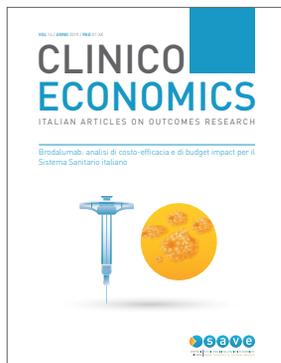
CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Brodalumab: analisi di costo-efficacia e di budget impact per il Sistema Sanitario italiano



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



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.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Elena Varin
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2019

Volume n. 14 / 2019 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 S.A.V.E. S.r.l.

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.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Brodalumab: analisi di costo-efficacia e di budget impact per il Sistema Sanitario italiano

S. Di Matteo¹ | G. M. Bruno¹ | M. Oselin¹ | M. C. Valentino¹ | C. Martinotti¹ | G. L. Colombo^{1,2}

¹ S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

² Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

Corresponding author:

Giorgio L. Colombo, Via G. Previati 74, 20149 Milano, c/o S.A.V.E.; E-mail: giorgio.colombo@savestudi.it; Tel: +39 02 48519230

ABSTRACT

BACKGROUND

Brodalumab (Kyntheum®) is a fully human IgG2 monoclonal antibody with a new mechanism of action against the subunit A of interleukin-17 receptor and consequently the subgroups of interleukin 17 A, F, A/F, E. The drug is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy. The objective of the study is to evaluate the impact of the introduction of brodalumab, in terms of cost-effectiveness and of financial consequences, according to the Italian National Health Service (NHS) perspective.

METHODS

A cost-effectiveness analysis was conducted in which brodalumab was compared with secukinumab and ixekizumab, the biological drugs belonging to the class of interleukin inhibitors for the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis that have shown to be the most effective in clinical trials performed at 52 weeks. A comparison was also made to ustekinumab, the currently most used drug in the anti-interleukin class. In addition, a budget impact analysis was conducted to estimate the financial consequences of brodalumab therapy in this group of patients. The analysis adopted the Italian NHS perspective, considering only the impact on pharmaceutical spending. The comparator drug sequences examined included the current standard of care (anti-TNF and anti-IL) according to the Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis.

ABSTRACT

BACKGROUND

Brodalumab (Kyntheum®) è un anticorpo monoclonale IgG2 interamente umano che presenta un nuovo meccanismo d'azione volto a bloccare direttamente la subunità A del recettore dell'IL-17 e di conseguenza le citochine 17 A, F, A/F, E. Il farmaco è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a grave in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica. L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'impatto dell'introduzione di brodalumab, in termini di costo-efficacia e di conseguenze finanziarie, secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi di costo-efficacia in cui brodalumab è stato messo a confronto con secukinumab, e ixekizumab, farmaci biologici appartenenti alla classe degli inibitori delle interleuchine per il trattamento di pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave che hanno dimostrato di essere i più efficaci negli studi clinici realizzati a 52 settimane. È stato inoltre eseguito un confronto con ustekinumab, il farmaco appartenente alla classe degli inibitori delle interleuchine attualmente più utilizzato. Al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego della terapia con brodalumab in questa categoria di pazienti è stata inoltre implementata un'analisi di budget impact su un orizzonte temporale di 3 anni secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, considerando il solo impatto sulla spesa farmaceutica. Le sequenze di farmaci comparatori esaminate hanno riguardato l'attuale

RESULTS

Brodalumab showed greater efficacy compared to competitors in treating patients with moderate to severe plaque psoriasis. Brodalumab was found to be the least expensive treatment (average annual cost per patient of € 15,706.44). The cost-effectiveness analysis showed that brodalumab was able to provide a better quality of life (QoL) than the comparators: in one year, brodalumab achieved 0.032 QALYs more per patient than secukinumab, 0.055 QALYs more per patient than ustekinumab, and 0.022 QALYs more per patient than ixekizumab. From the calculation of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), brodalumab was found to be dominant over all other biologic treatments. The results of the budget impact analysis showed that the introduction of brodalumab would result in savings of € 401,944.30 (-0.19%) during the first year of use. Savings would increase to € 508,702.25 (-0.23%) and € 681.617,02 (-0.31%) in the second and third year, respectively. The use of brodalumab could therefore lead to cumulative savings of € 1,592,263.57 in the 3 years from the introduction in the market.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The economic evaluations conducted show that the therapy with brodalumab, compared to those with competitors, involves an improvement in the quality of life of patients and that it represents in Italy a cost-effective therapeutic option for the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis. Treatment with brodalumab was cost-saving and able to lead to substantial savings for the Italian National Health System. The budget impact analysis showed that the use of this therapy could therefore have an important impact in optimizing the consumption of resources for the NHS.

KEYWORDS

Brodalumab, plaque psoriasis, cost-effectiveness, budget impact.

standard of care (anti-TNF e anti-IL) secondo le linee guida italiane sui trattamenti sistemici della psoriasi a placche da moderata a grave.

RISULTATI

I risultati hanno evidenziato una maggiore efficacia di brodalumab rispetto ai competitors nel trattare pazienti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a grave. Brodalumab è risultato essere il trattamento meno costoso (costo medio annuo per paziente di € 15.706,44). L'analisi ha dimostrato che brodalumab è in grado di apportare una migliore qualità della vita (QoL) rispetto ai comparators: in un anno ha permesso di guadagnare 0,032 QALYs in più per paziente rispetto a secukinumab, 0,055 QALYs in più per paziente rispetto a ustekinumab, 0,022 QALYs in più per paziente rispetto a ixekizumab. Dal calcolo del rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) brodalumab è risultato essere dominante su tutti gli altri trattamenti biologici. I risultati dell'analisi di budget impact mostrano che l'introduzione di brodalumab consentirebbe di ottenere risparmi, pari a € 401.944,30 (-0,19%), durante il primo anno di impiego. Essi aumenterebbero a € 508.702,25 (-0,23%) al secondo e a € 681.617,02 (-0,31%) al terzo anno. L'impiego di brodalumab potrebbe pertanto permettere di conseguire un risparmio cumulativo nei 3 anni dall'immissione in commercio pari a € 1.592.263,57.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le valutazioni economiche condotte dimostrano che la terapia con brodalumab, rispetto a quelle con i competitors, comporta un miglioramento della qualità della vita dei pazienti e che rappresenta in Italia un'opzione terapeutica costo-efficace per la cura dei pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave. Il trattamento con brodalumab è risultato cost-saving ed in grado di comportare ingenti risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale italiano. L'analisi di impatto sul budget ha dimostrato che l'impiego di questa terapia potrebbe quindi avere un importante impatto nell'ottimizzazione dei consumi delle risorse per il SSN.

KEYWORDS

Brodalumab, psoriasi a placche, costo-efficacia, budget impact.

INTRODUZIONE

La psoriasi a placche, o psoriasi volgare, è una patologia cronica autoimmune caratterizzata dalla presenza di placche spesse e desquamanti che possono interessare varie aree del corpo tra cui il cuoio capelluto, articolazioni periferiche, regioni lombari e sacrali; tali lesioni possono associarsi a prurito e bruciore. La patologia ha un forte impatto sulla qualità della vita del paziente ed è inoltre spesso associata a comorbidità quali ipertensione, patologie cardiovascolari, diabete mellito di tipo II, artropatia psoriasica, depressione.¹ La psoriasi colpisce circa il 3% della popolazione italiana²; in particolare, la forma a placche, quella più comune, rappresenta approssimativamente l'80% del totale dei casi di psoriasi³ ed il 10-12% di questi è affetto da una forma grave o complicata della patologia.⁴ L'incidenza stimata in Italia è di 230 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno.⁵ I fattori genetici, ambientali e immunologici giocano un ruolo importante nell'insorgenza e nel decorso della malattia, la quale è causata da un'alterata attività dalle cellule T, preposte alla difesa dell'organismo, che provoca un'abnorme risposta pro-infiammatoria del sistema immunitario.¹ Nella pratica clinica la gravità della psoriasi viene misurata attraverso l'impiego di specifici indici, il più diffuso dei quali è il PASI (Psoriasis Area Severity Index), che valuta le lesioni in base alla loro estensione, ovvero alla percentuale di superficie corporea che risulta interessata, e alle caratteristiche come eritema, ispessimento e desquamazione. Il PASI ha un valore compreso tra 0 (assenza di lesioni) e 72 (eritrodermia); in particolare un indice PASI <10 indica una forma lieve di psoriasi, un indice PASI ≥10 indica una forma moderata-grave di psoriasi. La variazione nel tempo di questo indice rispetto all'inizio del trattamento viene misurata per stimare l'efficacia della terapia assunta dai pazienti: PASI 75, 90, 100 indicano una riduzione rispettivamente del 75%, 90%, 100% del punteggio PASI rispetto al basale, e rappresentano pertanto miglioramenti clinici rilevanti.¹ Il mancato raggiungimento del PASI 50, invece, è considerato una risposta insoddisfacente al trattamento. Le Linee Guida europee considerano infatti il raggiungimento di un PASI 75 un

valido obiettivo terapeutico associato ad un miglioramento clinicamente significativo della patologia. Tuttavia, l'obiettivo finale della terapia è la completa, o quasi, clearance cutanea; di conseguenza il miglioramento del 90% o superiore, ossia l'ottenimento di almeno una risposta PASI 90, viene attualmente considerato l'outcome terapeutico più rilevante, specialmente nei pazienti affetti da una forma grave della patologia.⁶ La scelta della terapia si basa su vari fattori, tra cui la gravità della malattia, in particolare nelle forme moderate-gravi (PASI ≥10) è necessario un approccio terapeutico sistemico. In Italia sono approvati per questa indicazione trattamenti sistemici "tradizionali" che comprendono principalmente metotrexato, un antimetabolita, e ciclosporina, un immunosoppressore. Secondo quanto definito da AIFA (Scheda Prescrizione Cartacea dei farmaci biologici per la psoriasi a placche. GU Serie Generale n.237 del 11-10-2018.)⁷, qualora i pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a grave non rispondano ad almeno una di tali terapie, o sviluppino eventi avversi, o abbiano una controindicazione a tali trattamenti, essi possono intraprendere l'assunzione di farmaci biologici come etanercept, infliximab e adalimumab, che bloccano il fattore di necrosi tumorale- α (anti TNF- α), ustekinumab, inibitore dell'interleuchina (IL)-12/23, secukinumab ed ixekizumab, inibitori dell'IL-17A e guselkumab, inibitore dell'interleuchina 23. Tra i farmaci biologici c'è anche brodalumab, un anticorpo monoclonale IgG2 completamente umano che presenta un nuovo meccanismo d'azione volto a bloccare direttamente la subunità A del recettore dell'IL-17 e di conseguenza le citochine 17 A, F, A/F, E, una delle più importanti famiglie di citochine pro-infiammatorie coinvolte nell'eziopatogenesi della psoriasi, che vi afferiscono. I risultati di due trial clinici di fase III, AMAGINE-2⁸ e AMAGINE-3⁹, condotti su pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave, hanno dimostrato che brodalumab presenta un profilo di efficacia superiore rispetto a quello di ustekinumab¹⁰: il farmaco ha permesso di ottenere una risposta rapida e duratura, così come livelli elevati di cute libera da lesioni e migliorato la qualità di vita

correlata alla salute. Tali esiti sono inoltre stati confermati da una recente network metanalisi (NMA)¹¹ che riassume le evidenze di efficacia di studi randomizzati controllati (RCT) a lungo termine (52 settimane) condotti su farmaci sistemici biologici e non biologici nel trattamento di pazienti con psoriasi moderata-grave. In particolare, nell'analisi primaria sono stati inclusi 4 RCT riportanti i risultati PASI alla settimana 52 per brodalumab, ustekinumab, secukinumab ed etanercept. Brodalumab è risultato significativamente più efficace dei comparators ed ha mostrato di essere associato alla più alta probabilità di risposta PASI: per i pazienti trattati con brodalumab è stato registrato il 30% di probabilità in più di ottenere una clearance completa della psoriasi (PASI 100) a 1 anno rispetto ai pazienti trattati con secukinumab, quasi il doppio rispetto alle probabilità di coloro in trattamento con ustekinumab e più di tre volte rispetto alle probabilità dei pazienti in cura con etanercept. Nell'analisi secondaria della NMA, oltre a questi sono stati esaminati altri 13 RCT a 52 settimane in cui i risultati della fase di mantenimento per le terapie attive sono stati messi a confronto con i risultati della fase di induzione per il placebo. In aggiunta a quelle delle 4 terapie della precedente valutazione, sono ora analizzate anche le risposte PASI di adalimumab, apremilast, infliximab e ixekizumab. Tutti i trattamenti si sono dimostrati significativamente più efficaci rispetto al placebo. I risultati sono inoltre emersi essere coerenti con l'analisi primaria: brodalumab è risultato il più efficace, seguito da ixekizumab e secukinumab, quindi da ustekinumab, infliximab e adalimumab. L'efficacia a lungo termine di etanercept e apremilast è invece risultata la più bassa. Brodalumab potrebbe essere quindi considerato come trattamento d'elezione nella terapia di pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave; una stima del rapporto costo-efficacia di brodalumab rispetto a questi competitors sarebbe pertanto utile sia per i clinici durante i processi decisionali di trattamento, sia per il sistema sanitario italiano nel contesto delle considerazioni di costo. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'impatto di brodalumab dal punto di vista farmacoeconomico: impiegando i dati di efficacia forniti dagli

studi clinici AMAGINE-2, AMAGINE-3¹² e dalla NMA¹¹ è stata condotta un'analisi di costo-efficacia in cui sono stati messi a confronto i farmaci biologici brodalumab, secukinumab, ustekinumab ed ixekizumab per il trattamento di pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave, ovvero i trattamenti che hanno dimostrato di essere i più efficaci negli studi clinici, appartenenti tutti alla classe farmacologica degli inibitori delle interleuchine. In questa valutazione non è stato tuttavia incluso guselkumab, nonostante appartenga alla medesima classe, in quanto al momento della realizzazione della NMA non erano presenti in letteratura dati di efficacia comparabili eseguiti a 52 settimane. Al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego della terapia con brodalumab in questa categoria di pazienti è stata inoltre implementata un'analisi di budget impact secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, considerando il solo impatto sulla spesa farmaceutica.

MATERIALI E METODI

Al fine di effettuare l'analisi è stato implementato mediante il software Microsoft Excel® un modello di costo-efficacia in cui una sequenza di trattamento con brodalumab 210 mg (Kyntheum®) viene confrontato con le sequenze di trattamento con farmaci biologici comparators come secukinumab 150 mg (Cosentyx®), ustekinumab 45 e 90 mg (Stelara®), ixekizumab 80 mg (Taltz®). L'analisi di costo-efficacia è stata condotta lungo un orizzonte temporale di 1 anno, dal momento che i dati clinici impiegati sono quelli di trial e NMA condotti a 52 settimane^{8,9,11}, secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano, tenendo in considerazione i soli costi relativi ai trattamenti farmacologici. Il modello permette di determinare i costi delle varie terapie e la loro efficacia in termini di PASI (Psoriasis Area and Severity Index). I risultati di costo-efficacia dei trattamenti in esame vengono presentati come Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER).

POPOLAZIONE TARGET

La popolazione target dell'analisi è costituita da pazienti

adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave nei quali almeno uno degli altri trattamenti farmacologici sistemici, ciclosporina e metotrexato inclusi, non sono stati adeguatamente efficaci, non sono stati tollerati o sono controindicati.

FARMACI IN ESAME

Nel modello, i farmaci indicati per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave che sono stati presi in esame sono quelli appartenenti alla classe degli inibitori delle interleuchine (classe ATC L04AC): brodalumab, secukinumab, ustekinumab ed ixekizumab. Non è stato incluso nella valutazione guselkumab, nonostante appartenga alla medesima classe, in quanto al momento della realizzazione della NMA non erano presenti in letteratura dati di efficacia comparabili a quelli impiegati per gli altri inibitori delle IL, ossia eseguiti a 52 settimane. Dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e dagli studi di Fase III di ognuno dei farmaci considerati è stata identificata la rispettiva posologia, che prevede la somministrazione di dosi iniziali di induzione seguite da dosi di mantenimento. Di conseguenza, durante il primo anno di trattamento farmacologico, definito nel modello di simulazione come “Anno di induzione”, vengono somministrate ai pazienti le dosi della fase di induzione seguite dalle dosi di man-

tenimento. Le posologie e le unità di farmaco somministrate annualmente sono riportate in Tabella 1.

COSTO DEI FARMACI

Nell’analisi, per ogni farmaco sono stati presi in considerazione i prezzi per confezione ex-factory IVA esclusa forniti dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; non sono pertanto state considerate le riduzioni temporanee di legge (-5%) previste ai sensi della determinazione AIFA del 3 luglio 2006 e dell’ulteriore riduzione del 5% ai sensi della determinazione AIFA del 27 settembre 2006, né gli eventuali sconti obbligatori da praticare al SSN. Dividendo il prezzo ex-factory di ogni confezione per il numero di unità presenti in ciascuna confezione è stato possibile determinare il prezzo ex-factory per unità farmacologica (Tabella 2).

Nel modello sono quindi stati calcolati i costi dei trattamenti farmacologici per paziente che vengono sostenuti durante l’anno di induzione e quello di mantenimento. In particolare, per stimare il costo dell’anno di induzione è stato moltiplicato il prezzo ex-factory per unità di ogni specifico farmaco per la somma delle rispettive dosi di induzione e di mantenimento previste durante il primo anno di trattamento. Il costo del secondo anno, quello di mantenimento, è stato ottenuto moltiplicando il prezzo ex-factory per unità di ogni farmaco per il numero di dosi di mantenimento previste per gli anni di terapia successivi al primo.

TABELLA 1
Posologia e dosi di somministrazione dei farmaci in esame

Principio attivo	Posologia	# dosi unitarie - Anno di induzione
Brodalumab	Dose iniziale (210 mg) alle settimane 0,1,2; poi ogni 2 settimane.	27
Secukinumab	Dose iniziale (300 mg) alle settimane 0,1,2,3; poi ogni 4 settimane a partire dalla settimana 4.	30
Ustekinumab	Dose iniziale alle settimane 0, 4; poi ogni 12 settimane.	5
Ixekizumab	Dose iniziale (160 mg, cioè 2 iniezioni da 80 mg) alla settimana 0; poi 80 mg alle settimane 2, 4, 6, 8, 10, 12; poi 80 mg ogni 4 settimane.	17

TABELLA 2
Costo dei farmaci in esame

Principio attivo	Unità per confezione	Prezzo ex-factory (per confezione)	Prezzo ex-factory (per unità)
Brodalumab	2	€ 1.163,43	€ 581,72
Secukinumab	1	€ 525,00	€ 525,00
Ustekinumab	1	€ 3.150,00	€ 3.150,00
Ixekizumab	2	€ 2.132,00	€ 1.066,00

EFFICACIA

L'efficacia dei trattamenti farmacologici in esame è stata valutata analizzando l'indice PASI che essi consentono di ottenere. Dalla combinazione dei risultati dello studio registrativo di brodalumab AMAGINE-2⁸ con gli esiti dell'analisi secondaria della NMA condotta su RCT a 52 settimane¹¹, la quale riassume i valori dei tassi medi di rischio di ottenere PASI 75, 90, 100 impiegando i farmaci in analisi, sono state determinate le percentuali di pazienti che riescono a raggiungere i vari livelli di PASI grazie al trattamento con brodalumab, secukinumab, ustekinumab ed ixekizumab rispettivamente (Tabella 3).

Nello studio registrativo AMAGINE-1¹³ sono stati stimati i valori di utilità al baseline, attraverso l'EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D). I valori di EQ-5D corrispondenti ad ogni categoria PASI sono poi stati derivati impiegando il modello di regressione dei minimi quadrati (Tabella 4). È stata quindi implementata la stima dei valori di utilità in base alla PASI che il paziente riesce ad ottenere. Ad un paziente che ad esempio raggiungerà grazie al trattamento un indice PASI pari a 75 verrà attribuito un valore di utilità uguale a 0,855 (0,611+0,244).

I dati di utilità così ricavati combinati con i risultati di AMAGINE-28 e della NMA11 riassunti in Tabella 3 hanno permesso di determinare un valore di utilità medio per paziente raggiunto grazie ai trattamenti in analisi.

RISULTATI

I risultati dell'analisi condotta hanno evidenziato la maggior efficacia di brodalumab rispetto ai principali competitors appartenenti alla classe degli inibitori delle interleuchine nel trattare pazienti affetti da psoriasi

TABELLA 4

Valori di utilità

Utilità al baseline (EQ-5D)	
Valori di utilità al baseline	0,611
Utilità ottenute (EQ-5D)	
PASI 00	0,004
PASI 50	0,135
PASI 75	0,244
PASI 90	0,280
PASI 100	0,290

cronica a placche da moderata a grave. Nel complesso è emerso che i pazienti trattati con brodalumab presentano miglioramenti della patologia superiori a quelli dei pazienti trattati con le alternative terapeutiche considerate: i pazienti in cura con brodalumab sono riusciti a raggiungere un indice PASI 100 in maggior numero (56%) rispetto a quelli in cura con gli altri 3 trattamenti, lo stesso vale analizzando il tasso di soggetti che grazie alle terapie ottengono PASI compresa tra 75 e 100. Il valore medio di utilità per paziente ottenuto grazie all'impiego di brodalumab è risultato essere il più alto, pari a 0,856; sono stati infatti riscontrati delta di utilità in favore di brodalumab pari a 0,032 quando esso è stato messo a confronto con secukinumab, pari a 0,055 quando confrontato con ustekinumab, pari a 0,022 quando confrontato con ixekizumab (Tabella 5).

Considerando le sole spese di trattamento che si generano durante l'anno di induzione, brodalumab risulta avere un costo medio per paziente di € 15.706,44. Dal confronto di brodalumab con i suoi principali competitors, esso è risultato essere il meno costoso consentendo di ottenere già al primo anno di trattamento un risparmio per paziente pari a € 43,56 vs. secukinumab

TABELLA 3

Tassi di raggiungimento degli indici PASI

Principio attivo	PASI < 50	50 ≤ PASI < 75	75 ≤ PASI < 90	90 ≤ PASI < 100	PASI 100
Brodalumab	6,7%	13,3%	5,0%	19,0%	56,0%
Secukinumab	12,1%	24,3%	4,6%	16,2%	42,7%
Ustekinumab	16,1%	32,2%	4,2%	14,0%	33,5%
Ixekizumab	10,5%	21,0%	4,7%	17,1%	46,7%

TABELLA 5

Valori di utilità medi per paziente ottenuti grazie ai trattamenti in analisi

Principio attivo	PASI < 50	50 ≤ PASI < 75	75 ≤ PASI < 90	90 ≤ PASI < 100	PASI 100	Utilità media	Delta
Brodalumab	0,041	0,099	0,043	0,169	0,504	0,856	
Secukinumab	0,075	0,181	0,039	0,145	0,385	0,824	-0,032
Ustekinumab	0,099	0,240	0,036	0,124	0,302	0,801	-0,055
Ixekizumab	0,065	0,157	0,040	0,152	0,420	0,834	-0,022

(-0,28%), pari a € 43,57 vs. ustekinumab (-0,28%). L'impiego di brodalumab è emerso essere considerevolmente vantaggioso quando comparato con quello di ixekizumab essendo in grado di generare un risparmio per paziente di € 2.415,56 (-13,33%). L'analisi ha inoltre dimostrato che brodalumab è in grado di apportare una migliore qualità della vita (QoL) rispetto ai comparators: in un anno ha permesso di guadagnare 0,032 QALYs in più per paziente rispetto a secukinumab, 0,055 QALYs in più per paziente rispetto a ustekinumab, 0,022 QALYs in più per paziente rispetto a ixekizumab. Dal calcolo del rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), brodalumab è risultato essere dominante su tutti i competitors. I risultati della valutazione di costo-efficacia ad un anno sono riassunti in Tabella 6.

ANALISI DI BUDGET IMPACT

È stata condotta un'analisi di budget impact (BIA) dal punto di vista del SSN italiano in un orizzonte temporale di 3 anni. In essa sono state messe a confronto le stime di budget di due differenti panorami di mercato: prima e dopo l'immissione in commercio di brodalumab, definiti rispettivamente scenari senza e con brodalumab. Le sequenze di farmaci comparatori esaminate hanno riguardato l'attuale standard of care per la psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che pre-

vede l'uso sequenziale di terapie biologiche che spaziano dagli inibitori del TNF (adalimumab, etanercept, infliximab), agli inibitori delle interleuchine appartenenti alla classe ATC L04AC, ovvero i diretti competitors di brodalumab (secukinumab, ustekinumab, ixekizumab, guselkumab). La popolazione di pazienti presa in esame è data dal numero di pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave in trattamento nell'anno 2018, sulla base dei dati IQVIA di market share aggiornati al quarto trimestre 2018, e da quelli previsti in trattamento nei 3 anni seguenti. Nel modello si assume che nell'anno 2018 tutti i pazienti si trovino nella fase di induzione del trattamento e che la popolazione rimanga costante in questi 3 anni; considerando che l'avvento dei biosimilari, soprattutto quello di adalimumab, stravolgerà il mercato e che non si è ancora in grado di effettuare una stima, si è infatti preferito considerare il mercato stabile. Nell'analisi all'interno dello scenario senza il farmaco in analisi (scenario senza brodalumab) si è presupposto che ad oggi nessun paziente venga trattato con brodalumab. In Tabella 7 sono indicate le attuali quote di mercato dei farmaci effettivamente impiegati per trattare la psoriasi a placche da moderata a grave nel corso dell'anno 2018, le stime relative alle market share previste nei 3 anni successivi ed il conseguente numero di pazienti in cura. L'analisi ha previsto

TABELLA 6

Risultati dell'analisi di costo efficacia ad un anno di trattamento

Principio attivo	Costo medio per paziente (C)	QALYs medi per paziente (E)	Delta costo (ΔC)	Delta QALYs (ΔE)	ICER (ΔC/ΔE)
Brodalumab	€ 15.706,44	0,856			
Secukinumab	€ 15.750,00	0,824	-€ 43,56	0,032	Dominante
Ustekinumab	€ 15.750,01	0,801	-€ 43,57	0,055	Dominante
Ixekizumab	€ 18.122,00	0,834	-€ 2.415,56	0,022	Dominante

TABELLA 7

Market share nello scenario senza brodalumab

Principio attivo	Fasi di trattamento	2018		2019		2020		2021	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Brodalumab	Induzione	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Mantenimento	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Secukinumab	Induzione	3.183	19,2%	497	3,0%	829	5,0%	995	6,0%
	Mantenimento	0	0,0%	2.852	17,2%	2.653	16,0%	2.487	15,0%
Ustekinumab	Induzione	3.981	24,0%	166	1,0%	166	1,0%	166	1,0%
	Mantenimento	0	0,0%	3.697	22,3%	3.316	20,0%	2.902	17,5%
Adalimumab	Induzione	3.878	23,4%	166	1,0%	166	1,0%	166	1,0%
	Mantenimento	0	0,0%	3.316	20,0%	2.984	18,0%	2.653	16,0%
Etanercept	Induzione	3.120	18,8%	83	0,5%	83	0,5%	83	0,5%
	Mantenimento	0	0,0%	2.487	15,0%	2.321	14,0%	2.155	13,0%
Infliximab	Induzione	776	4,7%	166	1,0%	166	1,0%	166	1,0%
	Mantenimento	0	0,0%	663	4,0%	249	1,5%	166	1,0%
Ixekizumab	Induzione	1.639	9,9%	663	4,0%	995	6,0%	1.326	8,0%
	Mantenimento	0	0,0%	1.492	9,0%	1.824	11,0%	1.990	12,0%
Guselkumab	Induzione	3	0,02%	332	2,0%	663	4,0%	995	6,0%
	Mantenimento	0	0,0%	0	0,0%	166	1,0%	332	2,0%
TOTALE		16.580	100,0%	16.580	100,0%	16.580	100,0%	16.580	100,0%

che ogni anno dei pazienti inizino un nuovo trattamento (fase di induzione) e che nel passaggio da un anno di terapia al successivo una parte dei pazienti precedentemente in cura passi dalla fase di induzione alla fase di mantenimento della terapia, mentre la restante parte cessi il trattamento.

Nello scenario in cui è stata prevista l'immissione in commercio di brodalumab (scenario con brodalumab) si è stimato che l'adozione del farmaco sia soggetta ad un incremento nell'arco di 3 anni. Come illustrato in Tabella 8 la quota di mercato iniziale stimata per brodalumab è dell'1,2% all'anno 1 (2019), essa aumenterà al 3,4% complessivamente (2,2% trattamento in fase di induzione, 1,2% trattamento in fase di mantenimento) all'anno 2 (2020), arriverà a coprire il 6,3% del mercato (2,9% trattamento in fase di induzione, 3,4% trattamento in fase di mantenimento) all'anno 3 (2021). Nell'analisi inoltre è stato previsto che l'ingresso nel mercato di brodalumab vada a sottrarre market share soltanto ai suoi diretti competitors attualmente già in commercio, gli anti IL-17 (secukinumab e ixekizumab) e ustekinu-

ma, anti IL-12 e -23. Sono state mantenute invariate rispetto allo scenario senza brodalumab le market share dell'inibitore delle interleuchina 23 guselkumab, in quanto entrato nel mercato soltanto a fine 2018, e le market share degli inibitori del TNF.

Per ogni farmaco in esame, a partire dal prezzo per confezione ex-factory (IVA esclusa) fornito dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, è stato determinato il prezzo ex-factory per unità farmacologica dividendo il prezzo per confezione per il numero di unità presenti in ognuna di esse. Moltiplicando tale prezzo per le unità di farmaco previste per gli anni di induzione e di mantenimento, analogamente a quanto svolto nell'analisi di costo-efficacia, sono stati determinati per ogni medicinale i costi dei trattamenti farmacologici per paziente che vengono sostenuti durante l'anno di induzione e quello di mantenimento (Tabella 9).

Moltiplicando il costo annuo di induzione o mantenimento per il rispettivo numero di pazienti in quelle determinate fasi di trattamento, sono stati calcolati i costi

TABELLA 8

Market share nello scenario con brodalumab

Principio attivo	Fasi di trattamento	2018		2019		2020		2021	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Brodalumab	Induzione	0	0,0%	199	1,2%	365	2,2%	481	2,9%
	Mantenimento	0	0,0%	0	0,0%	199	1,2%	564	3,4%
Secukinumab	Induzione	3.183	19,2%	464	2,8%	796	4,8%	912	5,5%
	Mantenimento	0	0,0%	2.852	17,2%	2.620	15,8%	2.404	14,5%
Ustekinumab	Induzione	3.981	24,0%	166	1,0%	166	1,0%	99	0,6%
	Mantenimento	0	0,0%	3.697	22,3%	3.316	20,0%	2.835	17,1%
Adalimumab	Induzione	3.878	23,4%	166	1,0%	166	1,0%	166	1,0%
	Mantenimento	0	0,0%	3.316	20,0%	2.984	18,0%	2.653	16,0%
Etanercept	Induzione	3.120	18,8%	83	0,5%	83	0,5%	83	0,5%
	Mantenimento	0	0,0%	2.487	15,0%	2.321	14,0%	2.155	13,0%
Infliximab	Induzione	776	4,7%	166	1,0%	166	1,0%	166	1,0%
	Mantenimento	0	0,0%	663	4,0%	249	1,5%	166	1,0%
Ixekizumab	Induzione	1.639	9,9%	497	3,0%	663	4,0%	829	5,0%
	Mantenimento	0	0,0%	1.492	9,0%	1.658	10,0%	1.741	10,5%
Guselkumab	Induzione	3	0,02%	332	2,0%	663	4,0%	995	6,0%
	Mantenimento	0	0,0%	0	0,0%	166	1,0%	332	2,0%
TOTALE		16.580	100,0%	16.580	100,0%	16.580	100,0%	16.580	100,0%

TABELLA 9

Costo dei trattamenti in esame

Principio attivo	Prezzo ex-factory (per unità)	Costo anno di induzione	Costo anno di mantenimento
Brodalumab	€ 581,72	€ 15.706,44	€ 15.124,72
Secukinumab	€ 525,00	€ 15.750,00	€ 12.600,00
Ustekinumab	€ 3.150,00	€ 15.750,01	€ 13.639,50
Adalimumab	€ 534,28	€ 14.959,84	€ 13.891,28
Etanercept	€ 255,13	€ 13.266,76	€ 13.266,76
Infliximab	€ 570,68	€ 13.696,32	€ 11.984,28
Ixekizumab	€ 1.066,00	€ 18.122,00	€ 13.858,00
Guselkumab	€ 2.285,85	€ 16.000,95	€ 14.858,03

totali previsti nei 3 anni di osservazione rispettivamente negli scenari senza e con brodalumab. I risultati sono presentati nelle Tabelle 10 e 11.

I risultati dell'analisi di budget impact mostrano che l'introduzione di brodalumab consentirebbe di ottenere risparmi, pari a € 401.944,30 (-0,19%), già durante il primo anno di impiego. Essi aumenterebbero anche al secondo e al terzo anno facendo diminuire la spesa annua totale rispettivamente di € 508.702,25 (-0,23%) e di € 681.617,02 (-0,31%). Si prevede pertanto che bro-

dalumab possa comportare una riduzione della spesa complessiva permettendo di conseguire un risparmio cumulativo nei 3 anni dall'immissione in commercio pari a € 1.592.263,57 (Tabella 12).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Brodalumab è un nuovo farmaco biologico per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti, è un antagonista del recettore per l'interleuchina 17, una famiglia di proteine coinvolte nelle ri-

sposte immunitarie. Il suo meccanismo d'azione è unico ed innovativo, dal momento che il farmaco, al contrario di secukinumab ed ixekizumab, gli altri due farmaci con

azione mirata sul pathway dell'IL-17, blocca direttamente il recettore IL-17RA ed è quindi in grado di inibire la trasduzione del segnale indotta, non solo da IL-17, ma

TABELLA 10

Costi totali nello scenario senza brodalumab

Principio attivo	Fasi di trattamento	2019	2020	2021
		Costo totale	Costo totale	Costo totale
Brodalumab	Induzione	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
	Mantenimento	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Secukinumab	Induzione	€ 7.834.050,00	€ 13.056.750,00	€ 15.668.100,00
	Mantenimento	€ 35.932.176,00	€ 33.425.280,00	€ 31.336.200,00
Ustekinumab	Induzione	€ 2.611.350,83	€ 2.611.350,83	€ 2.611.350,83
	Mantenimento	€ 50.429.884,94	€ 45.228.596,36	€ 39.575.021,81
Adalimumab	Induzione	€ 2.480.341,47	€ 2.480.341,47	€ 2.480.341,47
	Mantenimento	€ 46.063.484,48	€ 41.457.136,03	€ 36.850.787,58
Etanercept	Induzione	€ 751.113,79	€ 751.113,79	€ 751.113,79
	Mantenimento	€ 22.533.413,76	€ 21.031.186,18	€ 19.528.958,59
Infliximab	Induzione	€ 1.703.137,39	€ 1.703.137,39	€ 1.703.137,39
	Mantenimento	€ 5.960.980,87	€ 2.235.367,83	€ 1.490.245,22
Ixekizumab	Induzione	€ 12.018.510,40	€ 18.027.765,60	€ 24.037.020,80
	Mantenimento	€ 20.678.907,60	€ 25.274.220,40	€ 27.571.876,80
Guselkumab	Induzione	€ 5.305.915,02	€ 10.611.830,04	€ 15.917.745,06
	Mantenimento	€ 0,00	€ 2.463.460,55	€ 4.926.921,09
TOTALE		€ 214.303.266,56	€ 220.357.536,46	€ 224.448.820,44

TABELLA 11

Costi totali nello scenario con brodalumab

Principio attivo	Fasi di trattamento	2019	2020	2021
		Costo totale	Costo totale	Costo totale
Brodalumab	Induzione	€ 3.124.953,30	€ 5.729.081,05	€ 7.551.970,48
	Mantenimento	€ 0,00	€ 3.009.214,29	€ 8.526.107,16
Secukinumab	Induzione	€ 7.311.780,00	€ 12.534.480,00	€ 14.362.425,00
	Mantenimento	€ 35.932.176,00	€ 33.007.464,00	€ 30.291.660,00
Ustekinumab	Induzione	€ 2.611.350,83	€ 2.611.350,83	€ 1.566.810,50
	Mantenimento	€ 50.429.884,94	€ 45.228.596,36	€ 38.670.449,89
Adalimumab	Induzione	€ 2.480.341,47	€ 2.480.341,47	€ 2.480.341,47
	Mantenimento	€ 46.063.484,48	€ 41.457.136,03	€ 36.850.787,58
Etanercept	Induzione	€ 751.113,79	€ 751.113,79	€ 751.113,79
	Mantenimento	€ 22.533.413,76	€ 21.031.186,18	€ 19.528.958,59
Infliximab	Induzione	€ 1.703.137,39	€ 1.703.137,39	€ 1.703.137,39
	Mantenimento	€ 5.960.980,87	€ 2.235.367,83	€ 1.490.245,22
Ixekizumab	Induzione	€ 9.013.882,80	€ 12.018.510,40	€ 15.023.138,00
	Mantenimento	€ 20.678.907,60	€ 22.976.564,00	€ 24.125.392,20
Guselkumab	Induzione	€ 5.305.915,02	€ 10.611.830,04	€ 15.917.745,06
	Mantenimento	€ 0,00	€ 2.463.460,55	€ 4.926.921,09
TOTALE		€ 213.901.322,26	€ 219.848.834,21	€ 223.767.203,42

TABELLA 12
Risultati dell'analisi di
budget impact

	2019 Costo totale	2020 Costo totale	2021 Costo totale
Scenario senza brodalumab	€ 214.303.266,56	€ 220.357.536,46	€ 224.448.820,44
Scenario con brodalumab	€ 213.901.322,26	€ 219.848.834,21	€ 223.767.203,42
Risparmio annuale	-€ 401.944,30	-€ 508.702,25	-€ 681.617,02
Risparmio cumulativo			-€ 1.592.263,57

anche dalle citochine 17 A, F, A/F, E che vi afferiscono. L'IL-17 risulta essere una delle più importanti citochine pro-infiammatorie coinvolte nell'eziopatogenesi della psoriasi, contribuendo alla manifestazione della malattia e ai suoi effetti sistemici. La psoriasi è una patologia cronica ed autoimmune della cute che colpisce in Italia circa 1,5 milioni di persone,² il 10-12% delle quali in forma grave o complicata.⁴ Soprattutto nelle forme più severe, la psoriasi è una malattia che si accompagna ad importanti comorbidità e che ha un forte impatto sulla qualità della vita del paziente. Sebbene gli inibitori delle interleuchine siano efficaci sulla base del PASI 90, che consiste nella normalizzazione di almeno il 90% della superficie cutanea rispetto al basale, i farmaci ad oggi sul mercato garantiscono una risposta non sempre ottimale in termini di raggiungimento della completa clearance della cute (PASI 100), che genera un forte impatto positivo sulla qualità di vita.^{12,14} Dagli studi di efficacia di brodalumab è emerso invece che più della metà dei pazienti ha mantenuto una cute completamente libera da lesioni (PASI 100) e più di tre quarti dei pazienti ha presentato una cute quasi completamente libera da lesioni (PASI 90) al follow-up a 52 settimane.^{8,9} Brodalumab costituisce quindi una nuova opzione terapeutica, dall'elevata selettività d'azione, che consente il rapido raggiungimento di punteggi elevati di clearance della pelle. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare la sua efficacia dal punto di vista farmacoeconomico. Impiegando i dati di efficacia forniti dagli studi clinici AMAGINE-2, AMAGINE-3¹² e dalla NMA realizzata da Sawyer et al.¹¹ è stata condotta un'analisi di costo-efficacia in cui sono stati messi a confronto i farmaci biologici brodalumab, secukinumab, ustekinumab ed ixekizumab per il trattamento di pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave. I risultati dimostrano

come brodalumab rappresenti una scelta appropriata per il SSN con un profilo di costo-efficacia molto favorevole. Nell'analisi condotta a un anno, dal momento che i dati clinici impiegati sono quelli di trial e NMA condotti a 52 settimane^{8,9,11}, il farmaco si è confermato sia più efficace che meno costoso rispetto ai comparators: dal calcolo del rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) brodalumab è risultato essere dominante su tutti i competitors considerati. Al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego della terapia con brodalumab nei pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a grave è stata inoltre realizzata un'analisi di budget impact secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano. Condotta lungo un orizzonte temporale di 3 anni e mettendo brodalumab a confronto con tutti i suoi competitors attualmente in commercio, la valutazione ha dimostrato che l'introduzione di brodalumab sul mercato può comportare un risparmio per il SSN, dovuto alla riduzione della spesa farmaceutica, pari a € 401.944,30 (-0,19%) al primo anno, a € 508.702,25 (-0,23%) al secondo anno, e a € 681.617,02 (-0,31%) al terzo anno di impiego del farmaco. Gli esiti dell'analisi di impatto sul budget hanno permesso di stimare che brodalumab possa quindi comportare una riduzione della spesa complessiva permettendo di conseguire un risparmio cumulativo nei 3 anni dall'immissione in commercio pari a € 1.592.263,57. La presente analisi presenta tuttavia alcuni limiti, tra questi il fatto che ad oggi lo studio di efficacia pubblicato con la maggior estensione di durata è la network metanalisi (NMA) di Sawyer et al.¹¹ condotta a 52 settimane, servirebbero pertanto ulteriori studi che raccogliessero dati a più lungo termine. Un ulteriore limite potrebbe essere costituito dal fatto che non sono stati inclusi nell'analisi dati riguardanti gli eventi avversi che determinano i vari

farmaci ed i costi delle prestazioni associate alla gestione di tali eventi erogate in regime ambulatoriale, di day hospital o di ricovero ordinario. Per quanto riguarda le evidenze sulla qualità della vita, dal momento che l'analisi è stata realizzata secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Italiano, sarebbe stato più corretto impiegare dati riguardanti la popolazione italiana, tuttavia ad oggi tali dati non sono disponibili. Infine, i prezzi dei farmaci considerati in entrambe le valutazioni sono quelli per confezione ex-factory (IVA esclusa) forniti dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Per ciascuno di essi non sono stati considerati gli sconti obbligatori del SSN previsti, pertanto il loro valore potrebbe essere leggermente diverso e, di conseguenza, pure il loro impatto economico. Per quanto riguarda i farmaci appartenenti alla classe degli anti-TNF è bene sottolineare che essi vengono acquistati dal SSN a prezzo di gara, ciò implica che anche in questo caso il loro prezzo effettivo ed il loro conseguente impatto potrebbe discostarsi parzialmente da quanto presentato.

In conclusione, le valutazioni economiche condotte dimostrano che la terapia con brodalumab, rispetto a quelle con i competitors, comporta un miglioramento della qualità della vita dei pazienti e che rappresenta in Italia un'opzione terapeutica costo-efficace per la cura dei pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave. Il trattamento con brodalumab è risultato cost-saving ed in grado di comportare ingenti risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale italiano. L'analisi di impatto sul budget ha dimostrato che l'impiego di questa terapia potrebbe quindi avere un importante impatto nell'ottimizzazione dei consumi delle risorse per il SSN.

CONFLITTO DI INTERESSI

Questo lavoro è stato svolto attraverso il contributo economico incondizionato di LEO Pharma.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Attia et al., 2017. Safety and Efficacy of Brodalumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* 2017 May;37(5):439-451. doi: 10.1007/s40261-017-0500-9.
2. Saraceno et al., Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Mar;22(3):324-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02423.x.
3. Icen et al., Trends in incidence in adult-onset psoriasis over three decades. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Mar; 60(3): 394-401.
4. Levine et al., Evaluation and management of psoriasis: an internist's guide. *Med Clin North Am* 2009 Nov;93(6):1291-303
5. Vena et al., Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol.* 2010 Sep-Oct;20(5):593-8. doi: 10.1684/ejd.2010.1017. Epub 2010 Jul 7.
6. Gisondi et al., Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 May;31(5):774-790. doi: 10.1111/jdv.14114. Epub 2017 Feb 27.
7. Scheda Prescrizione Cartacea dei farmaci biologici per la psoriasi a placche. GU Serie Generale n.237 del 11-10-2018. http://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdimg=18A0658400100010110001&dgu=2018-10-11&art.dataPubblicazioneGazzetta=2018-10-11&art.codiceRedazionale=18A06584&art.num=1&art.tiposerie=SG
8. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01708603. Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects (AMAGINE-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01708603>
9. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01708629. Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects (AMAGINE-3). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01708629>
10. Papp et al., Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol.* 2018 Aug;179(2):320-328. doi: 10.1111/bjd.16464. Epub 2018 May 23.
11. Sawyer et al., Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Oct 5. doi: 10.1111/jdv.15277.
12. Lebwohl et al., Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1318-28. doi: 10.1056/NEJMoal503824.
13. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01708590. Study of Efficacy, Safety, and Withdrawal and Retreatment With Brodalumab (AMG 827) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects (AMAGINE-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01708590>
14. Strober B. et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):77-82 e77



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it