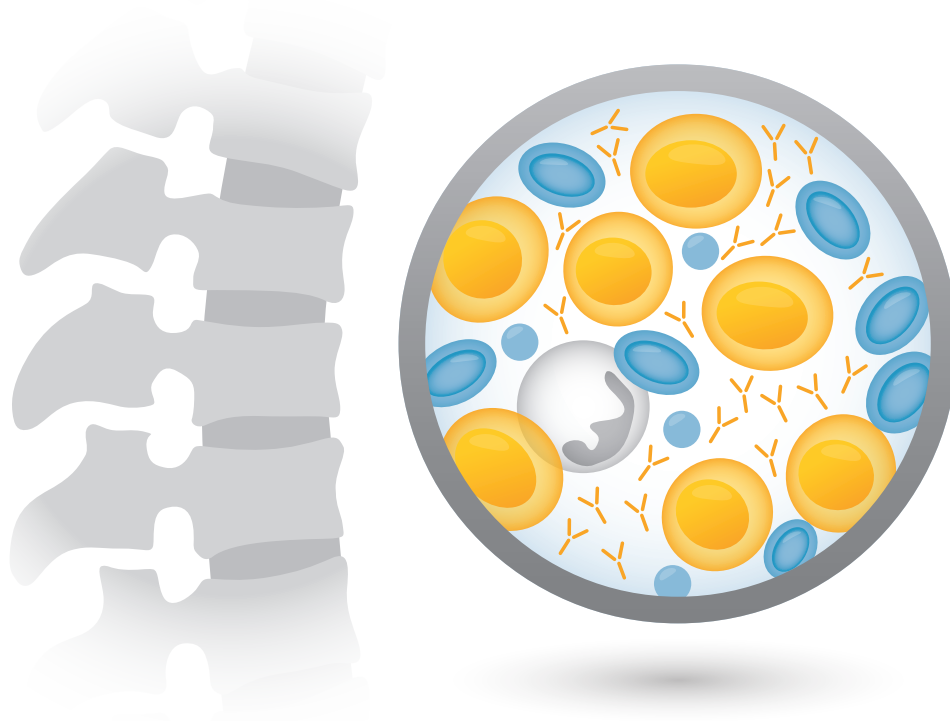


VOL 14 / ANNO 2019 / PAG 55-64

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Cost-offsets in relapsed/refractory multiple myeloma
and resource consumption derived from Italian real practice



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
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.

Cost-offsets in relapsed/refractory multiple myeloma and resource consumption derived from Italian real practice

Ripellino Claudio¹ | Pegoraro Valeria² | Franca Heiman²

¹ HEOR Consultant Freelance, Milan, Italy

² IQVIA Solutions Italy srl, Milan, Italy

Corresponding author:

Ripellino Claudio – claudio.ripellino@iqvia.com

ABSTRACT EN

The treatment of multiple myeloma is considered a continuously evolving paradigm as a result of the growing availability of new highly effective drugs. The objective of this analysis was to explore how therapies are used in routine care in Italy in order to estimate the non-drug cost associated with the relapsed/refractory multiple myeloma treatments.

The present analysis was conducted by adopting the societal perspective. Three non-drug related cost categories were taken into consideration: costs incurred at initiation of the therapy, costs during the first year of treatment and costs during the second and following years of treatment. The treatment options and the relevant healthcare resource utilization were derived from the current Italian clinical practice by means of face-to-face interviews. Unit costs were collected from the Italian national tariff list.

During the first year of treatment, the total societal annual non-drug costs varied from € 3,324 (lenalidomide + dexamethasone) to € 19,998 (daratumumab + bortezomib + dexamethasone), highlighting higher costs associated to the

ABSTRACT IT

Il trattamento del mieloma multiplo è considerato un paradigma in continua evoluzione come risultato della crescente disponibilità di nuovi farmaci altamente efficaci. L'obiettivo di questa analisi è stato quello di esplorare come le terapie sono utilizzate nelle cure di routine in Italia al fine di stimare il costo non farmacologico associato ai trattamenti del mieloma multiplo recidivante / refrattario.

La presente analisi è stata condotta adottando la prospettiva della società. Sono state prese in considerazione tre categorie di costo non correlate ai farmaci: costi sostenuti all'inizio della terapia, costi durante il primo anno di trattamento e costi durante il secondo e successivi anni di trattamento. Le opzioni di trattamento e l'utilizzo delle risorse sanitarie rilevanti sono state derivate dall'attuale pratica clinica italiana attraverso interviste *face-to-face*. I costi unitari sono stati raccolti dal tariffario nazionale italiano.

Durante il primo anno di trattamento, i costi annuali totali non farmacologici della società variavano da € 3.324 (lenalidomide + desametasone) a € 19.998 (daratumumab + bortezomib + desame-

therapies administered in hospital, being the administration cost the key driver of the magnitude of the expenditure. Also focusing on indirect costs, the expenditure was higher for non-oral regimens (the highest being daratumumab + bortezomib + dexamethasone at € 16,130) when compared with oral regimens (€ 1,820 for lenalidomide + dexamethasone and lenalidomide + dexamethasone + ixazomib). Results from the second and following years of treatment substantiated this assessment, confirming that lenalidomide + dexamethasone and lenalidomide + dexamethasone + ixazomib are associated with lower total non-drug costs. Further analyses including the expenditure for drugs acquisition are required to estimate the net cost-offset of the oral regimens.

tasone), evidenziando maggiori costi associati alle terapie somministrate in ospedale, essendo il costo di somministrazione il fattore chiave dell'entità della spesa. Anche concentrandosi sui costi indiretti, la spesa è stata maggiore per i regimi non orali (il più alto è stato daratumumab + bortezomib + desametasone a € 16.130) rispetto ai regimi orali (€ 1.820 per lenalidomide + desametasone e lenalidomide + desametasone + ixazomib). I risultati del secondo e successivi anni di trattamento hanno confermato questa valutazione, confermando che lenalidomide + desametasone e lenalidomide + desametasone + ixazomib sono associati a costi totali non farmacologici più bassi. Ulteriori analisi che includano la spesa per l'acquisizione dei farmaci sono necessarie per stimare l'offset netto dei costi dei regimi orali.

PAROLE CHIAVE: MM, *multiple myeloma*, ixazomib, bortezomib, carfilzomib, elotuzumab.

INTRODUZIONE

Il mieloma multiplo (MM) è un tumore maligno che colpisce le plasmacellule, cellule che producono immunoglobuline o anticorpi. È caratterizzato da un accumulo di plasmacellule nel midollo osseo, insufficienza midollare, lesioni osteolitiche, anemia, ipercalcemia, insufficienza renale e un alto rischio d'infezioni.¹ Con oltre 150.000 nuove diagnosi l'anno, il MM è il secondo tumore ematologico più diffuso¹ e genera più di 43.000 morti ogni anno nel mondo.²

L'età mediana alla diagnosi varia dai 69 ai 74 anni.² Il MM è una malattia progressiva, complessa e incurabile caratterizzata da molteplici ricadute, fondamentalmente dovute alla persistenza della malattia residua. A ciascuna ricaduta, il MM solitamente si ripresenta in forma più aggressiva, con una durata della risposta al trattamento che diminuisce al crescere delle linee di terapia fino ad arrivare alla refrattarietà alla terapia.³ Il MM è definito recidivante quando ad una fase iniziale di risposta alle cure segue, a più di 60 giorni dal termine dell'ultima terapia, una fase di progressione della malattia. Il MM è definito invece refrattario quando non risponde alle terapie di base o di salvataggio, o quando inizia a progredire entro 60 giorni dal termine dell'ultima terapia.

Gli scenari di trattamento per i pazienti affetti da MM recidivante refrattario (MMRR) iniziano a cambiare nel 1999 con l'introduzione dei farmaci immunomodulatori, talidomide per prima seguita da lenalidomide e pomalidomide. Si passa poi agli inibitori del proteasoma come bortezomib e, più recentemente, carfilzomib e ixazomib, fino ad arrivare agli anticorpi monoclonali, quali daratumumab ed elotuzumab.⁴ Ad oggi, per il trattamento dei pazienti con MMRR sono dunque disponibili molteplici farmaci con diversi meccanismi di azione, e ciascuno con specifica efficacia e tollerabilità. Nel tempo si è inoltre osservato che tali terapie, quando somministrate in combinazione, producono una migliore risposta da parte del paziente rispetto ai trattamenti monoterapici. Le associazioni di più molecole, soprattutto le triplette, stanno diventando quindi lo standard di cura.^{5,6} L'utiliz-

zo contemporaneo di più terapie ha aumentato il tempo di sopravvivenza libera da progressione per i pazienti affetti da MMRR da una parte, ma, al contempo, ha aumentato i costi.

La presente analisi mira a quantificare l'impiego di risorse e la spesa associata derivante dall'utilizzo delle triplette oggi approvate a livello europeo per il trattamento del MMRR. L'obiettivo finale è aiutare i decisori ad allocare efficientemente le risorse.

METODOLOGIA

È stato sviluppato un modello farmacoeconomico, utilizzando la prospettiva della Società, con l'obiettivo di identificare i potenziali costi extra-farmaco, diretti e indiretti, associati alle triplette indicate per il trattamento dei pazienti affetti da MMRR.

A tal fine sono state condotte interviste *face-to-face* a 6 Key Opinion Leader (KOLs) esperti della patologia, afferenti a 6 differenti unità ematologiche di diversi setting ospedalieri (cliniche ospedaliere private, policlinici universitari e ospedali pubblici) distribuite sul territorio italiano (Milano, Torino, Bologna, Roma, Bari e Palermo). A tutti i KOLs è stato somministrato un questionario con domande aperte e domande chiuse, atto a reperire informazioni sull'impiego di risorse associato a ciascun trattamento in modo da riflettere la reale pratica clinica italiana. Le interviste *face-to-face* sono state eseguite seguendo un approccio per fasi, nel quale le risposte di ciascun clinico per ciascuna domanda sono state validate e/o integrate durante l'intervista successiva fino a intervistare tutti i clinici coinvolti. È stata poi effettuata una seconda tranche di interviste così da verificare e validare con tutti i KOLs le risposte finali. Le triplette prese in considerazione per l'analisi sono: ixazomib + lenalidomide + desametasone (IRd), carfilzomib + lenalidomide + desametasone (KRd), elotuzumab + lenalidomide + desametasone (ERd), daratumumab + lenalidomide + desametasone (DRd), daratumumab + bortezomib + desametasone (DVd), panobinostat + bortezomib + desametasone (PaVd), e la combinazione lenalidomide + desametasone (Rd) perché comune a tut-

te le terapie triplici precedentemente citate. IRd, terapia approvata dalla *European Medicines Agency*, ma non ancora rimborsata in Italia, è stata considerata nell'analisi perchè ampiamente discussa dai KOLs in quanto prima tripletta orale. I costi considerati nello studio sono stati suddivisi in tre fasi: avvio terapia, primo anno di terapia ed anni di terapia successivi al primo. Per ciascun anno sono stati valutati i costi associati a 13 cicli di terapia da 28 giorni. Durante la prima fase (avvio terapia) sono stati considerati i costi diretti relativi al monitoraggio addizionale per l'avvio del trattamento per MMRR (visite mediche, test di laboratorio). Durante il primo anno di terapia sono stati considerati i costi diretti relativi al monitoraggio (proflassi, farmaci concomitanti, visite mediche e test di laboratorio), alla somministrazione del trattamento per MMRR, al monitoraggio addizionale per il primo ciclo di trattamento ed alla gestione degli eventi avversi (farmaci e servizi sanitari richiesti per il trattamento degli eventi avversi). Per gli anni di terapia successivi al primo, i costi diretti considerati sono i medesimi del primo anno di terapia a meno del monitoraggio addizionale per il primo ciclo di trattamento per MMRR. I costi indiretti considerati per tutte e tre le fasi sono stati: perdita di produttività per il paziente, perdita di produttività per il *caregiver* e trasporto.

Le risorse sanitarie associate al monitoraggio (incluso quello addizionale per l'avvio del trattamento e quello addizionale per il primo ciclo di trattamento per MMRR), e la frequenza e la durata di erogazione delle stesse, sono state quantificate dai KOLs. I costi unitari dei farmaci (concomitanti o indicati per la proflassi) sono stati ricavati dal sito dell'Informatore Farmaceutico.⁷ Le tariffe delle visite mediche e dei test di laboratorio sono state ricavate dai tariffari nazionali delle prestazioni ambulatoriali "Tariffa Unica Convenzionale" (TUC) 2013, ancora oggi in vigore, presente nel sito del Ministero della Salute.⁸

Per determinare il costo della somministrazione del trattamento per MMRR, la frequenza delle somministrazioni è stata ricavata dagli schemi posologici riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun trattamento. La durata della somministra-

zione, o eventuali monitoraggi aggiuntivi richiesti, sono stati indicati dai KOLs. Per i farmaci iniettivi/infusionali, la tariffa di somministrazione ospedaliera del farmaco è stata calcolata come media delle tariffe regionali di Lombardia, Puglia, Emilia Romagna, Piemonte e Lazio, per tener conto della variabilità regionale con cui in Italia viene gestita la somministrazione ambulatoriale di farmaci oncologici. Occorre specificare che la tariffa della somministrazione in regime ospedaliero include anche i costi relativi alla proflassi, alle visite mediche, ai test di laboratorio e agli eventuali farmaci concomitanti.

Per determinare il costo della gestione degli eventi avversi, le frequenze delle reazioni avverse di grado 3 o superiore utilizzate nell'analisi sono state ricavate dai trial clinici e, tramite le interviste ai KOLs, è stata identificata la modalità di gestione di ciascun evento avverso: ricovero ordinario e relativo codice *diagnosis-related group* (DRG), day hospital e relativo codice DRG, oppure gestione ambulatoriale e relativa lista di procedure richieste. Le tariffe relative ai ricoveri ordinari/day hospital richiesti per il trattamento degli eventi avversi sono state ricavate dalla TUC 2013 presente nel sito del Ministero della Salute.⁸

Per tutte e tre le fasi di terapia sono stati calcolati i costi indiretti associati al monitoraggio e alla somministrazione del trattamento per MMRR; i costi indiretti associati all'insorgenza degli eventi avversi non sono stati invece considerati poiché i tempi di gestione degli stessi sarebbero risultati difficili da standardizzare, quindi da stimare.

Le tempistiche indicate dai KOLs per ciascuna prestazione individuata durante il percorso di trattamento sono state moltiplicate per il costo orario utilizzato come proxy della perdita di produttività. Per valorizzare la perdita di produttività del paziente è stata utilizzata la retribuzione media annua italiana⁹, mentre per quella del *caregiver* è stata considerata la compensazione per prestazioni assistenziali.¹⁰

Il modello farmacoeconomico è stato sviluppato utilizzando Microsoft Excel®.

RISULTATI

AVVIO DELLA TERAPIA

Le risorse indicate dagli esperti sono riportate in **Tabella 1**. La spesa di avvio della terapia è risultata essere € 364 per tutti i regimi terapeutici escluso KRd per il quale la spesa è pari a € 661 in quanto, come riportato dagli esperti, è richiesto un monitoraggio aggiuntivo cardiovascolare.

PRIMO ANNO DI TERAPIA

La **Tabella 2** riporta le risorse considerate ad ogni ciclo di terapia per ciascun regime terapeutico in base al tipo di somministrazione: IRd e Rd orale, KRd e PaVd in regime ospedaliero per una durata di circa 4 ore, e ERd, DVd e DRd in regime ospedaliero per una durata di circa 8 ore.

Durante il primo anno di terapia, la spesa annua extra-farmaco totale è risultata variare tra € 3.324 (Rd) e € 19.998 (DVd), con valori più elevati per le terapie parenterali rispetto alle terapie orali (**Figura 1**). Tra i costi diretti, le voci mediamente a maggior impatto sono la somministrazione del farmaco e la gestione degli eventi avversi. A differenza delle terapie orali, che hanno un costo di somministrazione pari a zero, le terapie parenterali generano una spesa annua per somministrazione che varia tra € 1.001 (DRd) e € 3.306 (KRd). Relativamente agli eventi avversi, i costi annui variano fra circa € 1.000 per Rd e IRd e € 1.976 per DVd e DRd.

Anche i costi indiretti risultano più alti per le terapie a somministrazione ospedaliera. Per le terapie parenterali si oscilla tra € 9.934 per PaVd e € 16.130 per DVd vs. € 1.820 per le uniche terapie totalmente orali IRd/Rd.

TABELLA 1

Utilizzo Risorse – Avvio della terapia

	Costi Diretti	Costi indiretti	
		Perdita di produttività*	Trasporto
IRd, Rd, PaVd, DVd, DRd, ERd	1 visita medica	2 ore	
	Test di laboratorio		
	1 esame emocromocitometrico completo		
	1 serie di analisi ematochimiche		
	1 elettroforesi delle sieroproteine	2 ore	1 viaggio A/R
	1 radiografia dello scheletro in toto		
	1 agobiopsia del midollo osseo		
	1 esame delle urine		
KRd	1 visita medica	2 ore	
	Test di laboratorio		
	1 esame emocromocitometrico completo		
	1 serie di analisi ematochimiche		
	1 elettroforesi delle sieroproteine	2 ore	1 viaggio A/R
	1 radiografia dello scheletro in toto		
	1 agobiopsia del midollo osseo		
	1 esame delle urine		
	Test aggiuntivi per il monitoraggio		
	1 ecocardiogramma transtoracico	4 ore	1 viaggio A/R
1 visita cardiologica			
	1 monitoraggio della pressione per 24 ore		

*per il paziente e per il caregiver; A/R: andata/ritorno.

TABELLA 2

Utilizzo Risorse – Durante la terapia (ciclo da 28 giorni)

	Costi Diretti	Costi indiretti	
		Perdita di produttività*	Trasporto
IRd, Rd (terapie orali)	Profilassi: aspirina e/o acyclovir e/o sulfametoxazolo/trimetoprima	0 ore	n/a
	1 Visita Medica	2 ore	
	Test di laboratorio		1 viaggio A/R
	1 esame emocromocitometrico completo	1 ora	
	1 serie di analisi ematochimiche		
	1 visita medica addizionale (1° ciclo del primo anno)	2 ore	1 viaggio A/R
	Eventi avversi di grado ≥ 3	n/a	n/a
KRd, PaVd (tempo somministrazione 4 ore)	Somministrazione del farmaco (per ogni somministrazione) comprendente:	4 ore	1 viaggio A/R
	Profilassi: aspirina e/o acyclovir	0 ore	n/a
	1 Visita Medica	2 ore	
	Test di laboratorio:		effettuati durante la somministrazione
	1 esame emocromocitometrico completo	1 ora	
	1 serie di analisi ematochimiche		
	1 visita medica addizionale (1° ciclo del primo anno)	2 ore	1 viaggio A/R
Eventi avversi di grado ≥ 3	n/a	n/a	
ERd, DVd, DRd (tempo somministrazione 8 ore)	Somministrazione del farmaco (per ogni somministrazione) comprendente:	8 ore	1 viaggio A/R
	Farmaci concomitanti: desametasone, difenidramina, acetaminofene		
	Profilassi: aspirina e/o acyclovir	0 ore	n/a
	1 Visita Medica	2 ore	
	Test di laboratorio:		1 viaggio A/R
	1 esame emocromocitometrico completo	1 ora	
	1 serie di analisi ematochimiche		
1 visita medica addizionale (1° ciclo del primo anno)	2 ore	1 viaggio A/R	
Eventi avversi di grado ≥ 3	n/a	n/a	

*per il paziente e per il caregiver; n/a: not available; A/R: andata/ritorno.

ANNI DI TERAPIA SUCCESSIVI AL PRIMO

L'utilizzo delle risorse durante gli anni di terapia successivi differisce dal primo anno principalmente per il numero di somministrazioni di ciascuna opzione terapeutica. La spesa extra-farmaco totale durante gli anni di terapia successivi al primo varia tra € 3.303 per Rd e € 14.428 per KRd, evidenziando, analogamente al primo anno, un risparmio per le terapie orali rispetto alle terapie parenterali (**Figura 2**). Anche negli anni successivi al primo, le terapie orali non generano costi diretti di somministrazione mentre questi per le terapie ospedaliere risultano variare da € 566 (DVd e DRd) a € 2.262 (KRd). L'impatto della gestione degli eventi avversi non cambia rispetto al primo anno di terapia. Analogamente

al primo anno, i costi indiretti risultano più alti per le terapie a somministrazione ospedaliera: da € 6.146 a € 10.626 per DVd/DRd e KRd, rispettivamente vs. € 1.820 per le uniche terapie totalmente orali IRd/Rd. Per gli anni successivi al primo non è stato considerato PaVd in quanto il trattamento con panobinostat, come da scheda tecnica, può proseguire fino a un massimo di 16 cicli, ossia 48 settimane (nessun paziente può essere trattato oltre il primo anno di terapia).¹¹

In **Tabella 3** sono riportati i costi medi per ciclo di terapia da 28 giorni. La spesa extra-farmaco media per ciclo di terapia durante il primo anno è pari a € 256 per Rd, € 287 per IRd e varia tra € 959 (DRd) e € 1.538 (DVd) per le terapie parenterali. Anche durante gli anni di terapia

FIGURA 1

Costi annuali – Primo anno di terapia (13 cicli da 28 giorni)

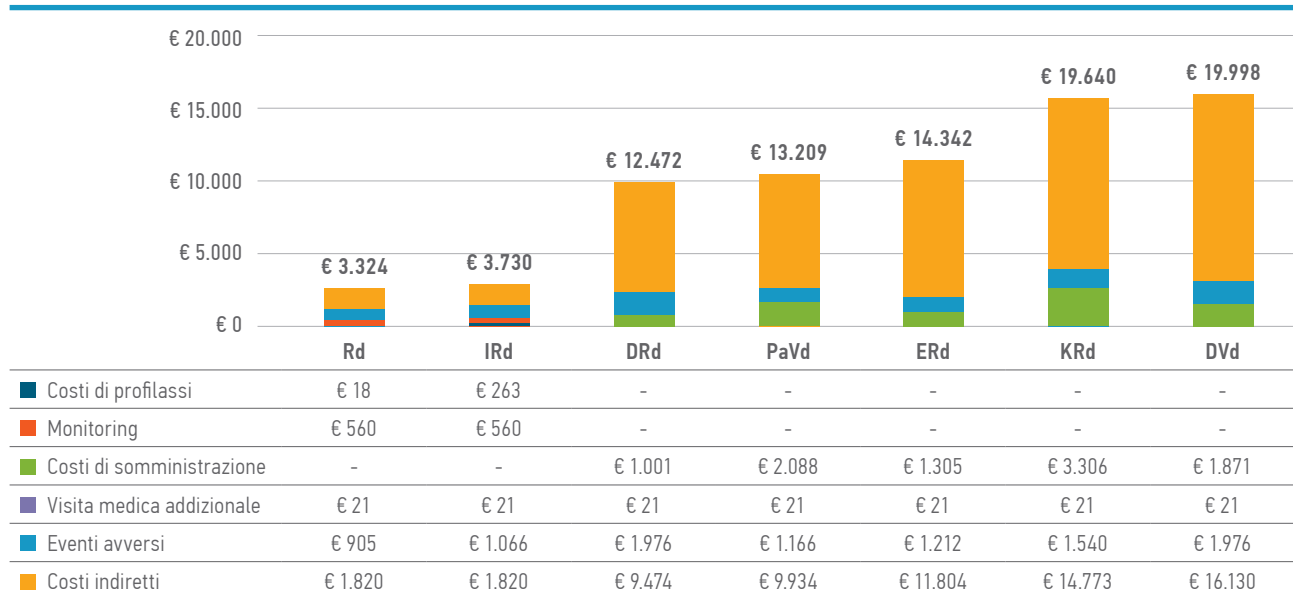
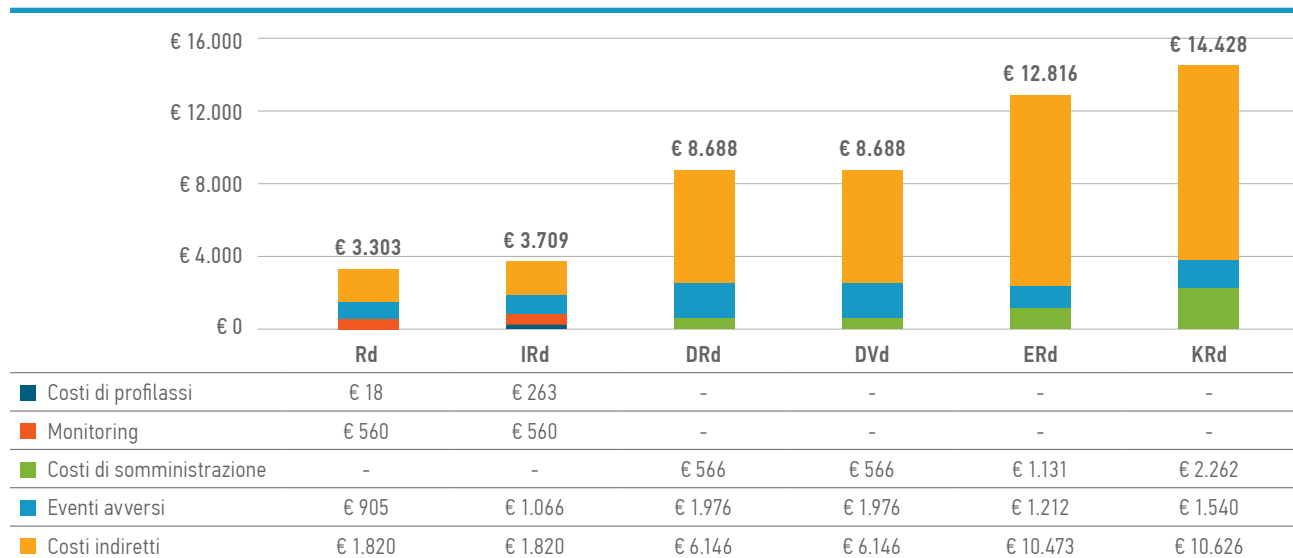


FIGURA 2

Costi annuali – Anni di terapia successivi al primo (13 cicli da 28 giorni)



successivi al primo, la spesa media per ciclo risulta più bassa per le terapie orali (€ 254 per Rd, € 285 per IRd vs. € 668 per DRd e DVd, € 986 per ERd e € 1.110 per KRd).

DISCUSSIONE

La presente analisi mira a stimare l'impatto economico generato dai pazienti affetti da MMRR utilizzando dati di letteratura ed expert opinion nella prospettiva della

Società. Lo studio di De Portu e colleghi¹², tramite l'analisi di dati amministrativi di una regione italiana del nord-est, ha stimato un costo di circa € 43.000 annuo per la gestione dei pazienti con MM under 70 anni e di circa € 15.000 per i pazienti over 70 anni, considerando non solo i costi della malattia ma anche tutti i costi associati alle comorbidità dei pazienti. Nonostante non siano stati considerati i costi indiretti, lo studio dimostra l'alto aggravio del sistema sanitario nazionale per

TABELLA 3

Costi – Costi medi per ciclo di terapia da 28 giorni

	Avvio della terapia	Costo medio per ciclo da 28 giorni	
		Primo anno di terapia	Anni di terapia successivi al primo
IRd	€ 364	€ 287	€ 285
Rd	€ 364	€ 256	€ 254
PaVd	€ 364	€ 1.016	-
DVd	€ 364	€ 1.538	€ 668
DRd	€ 364	€ 959	€ 668
ERd	€ 364	€ 1.103	€ 986
KRd	€ 660	€ 1.511	€ 1.110

la gestione dei pazienti affetti da MM. Il primo elemento di valore del presente progetto è rappresentato dal fatto che la presente analisi, considerando costi diretti e indiretti associati a ciascun trattamento per il MMRR, risulta utile per avere un dettaglio della spesa italiana, stratificata per terapia. Quando si parla di dati di costo, in generale, di consumo di risorse associate a una certa pratica clinica, risulta evidente quanto il confronto con la letteratura nazionale possa essere d'interesse rispetto al confronto con la letteratura mondiale caratterizzata da setting totalmente differenti dal contesto di riferimento. Aver coinvolto clinici esperti di mieloma ha permesso, infatti, di fornire una panoramica generale di quella che è la gestione del paziente affetto da MMRR in Italia. Avere collezionato, poi, una lista dettagliata di tutte le prestazioni sanitarie richieste durante il percorso di un paziente affetto da mieloma e delle tempistiche necessarie per l'erogazione di ciascuna di esse, rende il presente progetto ricco di informazioni difficilmente reperibili da altre fonti. Inoltre, le metodologie utilizzate nella presente analisi e i risultati ottenuti sono in linea con le evidenze disponibili in altri paesi.^{13,14}

Un simile approccio è stato adottato precedentemente per il contesto americano, anche se il modello, sviluppato da Roy e colleghi¹³, ha considerato il costo dei farmaci, ma non ha approfondito l'impatto per la Società. Anche nel lavoro di Roy e colleghi sono stati considerati i costi di monitoraggio, di somministrazione del farmaco, di profilassi e dei farmaci concomitanti, così

come i costi associati agli eventi avversi. Considerando la spesa extra-farmaco totale annua associata al trattamento del MMRR, le terapie orali generano una spesa extra-farmaco più bassa rispetto alle terapie parenterali, sia considerando i soli costi diretti, sia includendo anche i costi indiretti. Un risultato analogo è stato riscontrato nello studio di Durie e colleghi¹⁴, dove sono stati confrontati i costi associati ai pazienti in terapia con bortezomib con quelli dei pazienti in terapia con lenalidomide e desametasone su un periodo di 12 mesi utilizzando un modello di costi paragonabile a quello adottato per la presente analisi. Anche lo studio di Durie e colleghi ha rilevato costi più elevati per la terapia parenterale rispetto al trattamento orale. Anche in questo caso, solo i costi diretti sono stati considerati nell'analisi. In un contesto nel quale la ricerca scientifica più recente vuole investigare sempre di più il burden complessivo generato dalle patologie, l'adozione della prospettiva della Società rappresenta sicuramente un punto di forza del presente progetto. In particolare, per il mieloma, in un recente trial internazionale¹⁵ è stato riscontrato che, nonostante il MM sia una malattia che colpisce il paziente in età avanzata, l'impatto generato dai pazienti in età lavorativa non è trascurabile. Infatti, lo studio ha riscontrato che il 10,8% dei pazienti era attivo dal punto di vista lavorativo e, tra questi, il 37% aveva un tasso di assenteismo maggiore di un giorno, concludendo che il MMRR pone dei grossi limiti lavorativi per i pazienti. Un altro recente studio¹⁶ dimostra come i pazienti che ricevono terapie infusionali utilizzino significativamente più benefit di disabilità e incorrano in costi di perdita di produttività maggiori rispetto ai pazienti che ricevono terapie orali. Queste considerazioni sono confermate dalla presente analisi nella quale i costi indiretti considerati, ossia perdita di produttività per il paziente e per il caregiver e trasporto, rappresentano una quota consistente della spesa sostenuta dalla Società e sono risultati essere più alti per le terapie a somministrazione ospedaliera rispetto alle terapie orali. Anche nel caso in cui si escludessero i costi indiretti, la spesa extra-farmaco varierebbe, durante il primo anno, da circa € 1.500 per Rd e circa € 1.900 per IRd fino a circa

€ 4.900 per le terapie a somministrazione ospedaliera e, durante gli anni successivi, da circa € 1.500 per Rd e circa € 1.900 per IRd, fino a circa € 3.800 per le terapie a somministrazione ospedaliera, confermando una spesa inferiore per le terapie orali.

Il limite principale di questa analisi è non aver considerato la spesa associata al costo del farmaco.

Essendo ixazomib una terapia approvata ma non rimborsata in Italia, gli autori hanno deciso di non inserire i costi dei farmaci, focalizzandosi solo sulla spesa extra-farmaco, per omogenizzare i confronti. Successive analisi che includano il costo dei farmaci sono necessarie per determinare il cost offset netto.

Un altro limite è associato all'assunzione che il paziente aderisca perfettamente alla terapia nel corso dell'anno senza considerare eventuali interruzioni relative a tossicità o altri motivi. Tuttavia, questo approccio, volto a stimare l'impatto economico senza considerare le efficacie dei diversi trattamenti, consente di far riferimento a pazienti che seguono il corso della terapia come da schede tecniche. Del resto sono altre le analisi che mirano a valutare anche parametri come la sospensione del farmaco, le eventuali progressioni della patologia e l'efficacia dei trattamenti, come ad esempio i modelli di costo-efficacia.

Infine, anche la stima delle risorse utilizzate all'interno del modello basata sull'opinione di 6 esperti italiani potrebbe costituire una limitazione in quanto non propriamente estendibile a tutte le tipologie di contesto e di approccio presenti in Italia. Ciononostante, essendo la maggior parte dei costi attribuibile al numero di

accessi ospedalieri derivati dalle linee guida di ciascun trattamento, la stima delle risorse basata sull'opinione di 6 esperti non influenza notevolmente i risultati finali del modello. Inoltre, dato che gli assetti organizzativi e gestionali possono variare di regione in regione, i centri sono stati selezionati su diverse aree territoriali per garantire una variabilità geografica e possono essere una buona base di partenza per successivi approfondimenti. Per tali motivazioni, questi risultati possono essere considerati una prima indicazione sulla reale pratica clinica italiana e potrebbero essere di utilità per i processi decisionali locali.

Concludendo, la presente analisi definisce la struttura e le fondamenta per la stima dei costi sostenuti dalla Società per i pazienti affetti da MMRR in Italia evidenziando il risparmio delle terapie orali in confronto alle terapie con somministrazione ospedaliera. In quanto tale, fornisce le basi per ulteriori analisi economiche che includano il costo del farmaco.

CONFLITTO DI INTERESSI

Questo progetto è stato supportato finanziariamente da Takeda Italia spa, la quale non è responsabile per la creazione dei documenti, l'analisi dei dati, la costruzione del modello, l'interpretazione dei dati e la scrittura del manoscritto. PV e HF sono impiegate presso IQVIA Solutions Italy Srl. RC è stato al servizio di IQVIA Solutions Italy Srl. Gli autori non riportano altri conflitti d'interesse per questo progetto. Tutti gli autori hanno revisionato e approvato il manoscritto finale.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S, *Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality?*, J Clin Pharm Ther. 2016 Apr;41(2):189-97.
2. Büyükkaramikli NC, de Groot S, Fayter D et al., *Pomalidomide with Dexamethasone for Treating Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide and Bortezomib: An Evidence Review Group Perspective of an NICE Single Technology Appraisal*, Pharmacoeconomics. 2018 Feb;36(2):145-159.
3. Richardson PG, Kumar S, Laubach JP et al., *New developments in the management of relapsed/refractory multiple myeloma – the role of ixazomib*, J Blood Med. 2017 Aug 22;8:107-121.
4. Bloudek L, Roy A, Kish JK et al., *Estimating the Economic Impact of Adding Panobinostat to a U.S. Formulary for Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Budget Impact and Cost-Benefit Model*, J Manag Care Spec Pharm. 2016 Aug;22(8):991-1002.
5. Goldschmidt H, Ashcroft J, Szabo Z, Garderet L, *Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when?*, Ann Hematol. 2018 Nov 23..
6. Offidani M, Corvatta L, Gentili S, *Triplet vs. doublet drug regimens for managing multiple myeloma*, Expert Opin Pharmacother. 2018 Feb;19(2):137-149.
7. CODIFA, Informatore Farmaceutico Website. Accessed September 2018.
8. Ministero della Salute. *Tariffario prestazioni ambulatoriali*. Supplemento n.8, Gazzetta Ufficiale numero 23; 28 gennaio 2013.
9. Eurostat, *Estimated Italian hourly labour costs*. Accessed September 2018.
10. ISTAT database, <http://dati.istat.it/>, 2017. Accessed September 2018.
11. RCP Panobinostat, EMA Website, Accessed September 2018.
12. De Portu S, Fanin R, Patriarca F et al., *The burden of multiple myeloma: assessment on occurrence, outcomes and cost using a retrospective longitudinal study based on administrative claims database*, IJPH - Year 9, Volume 8, Number 4, 2011.
13. Roy A, Kish JK, Bloudek L et al., *Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework*, Am Health Drug Benefits. 2015 Jun; 8(4): 204–215.
14. Durie B, Binder G, Pashos C, *Total cost comparison in relapsed/refractory multiple myeloma*, J Med Econ. 2013; 16(5): 614–622.
15. Robinson D Jr, Orłowski RZ, Stokes M et al., *Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial*, Eur J Haematol. 2017 Aug;99(2):119-132.
16. Merola D, Yong C, Noga SJ, Shermock KM, *Costs Associated with Productivity Loss Among U.S. Patients Newly Diagnosed with Multiple Myeloma Receiving Oral Versus Injectable Chemotherapy*, J Manag Care Spec Pharm. 2018 Oct;24(10):1019-1026.



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

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



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

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