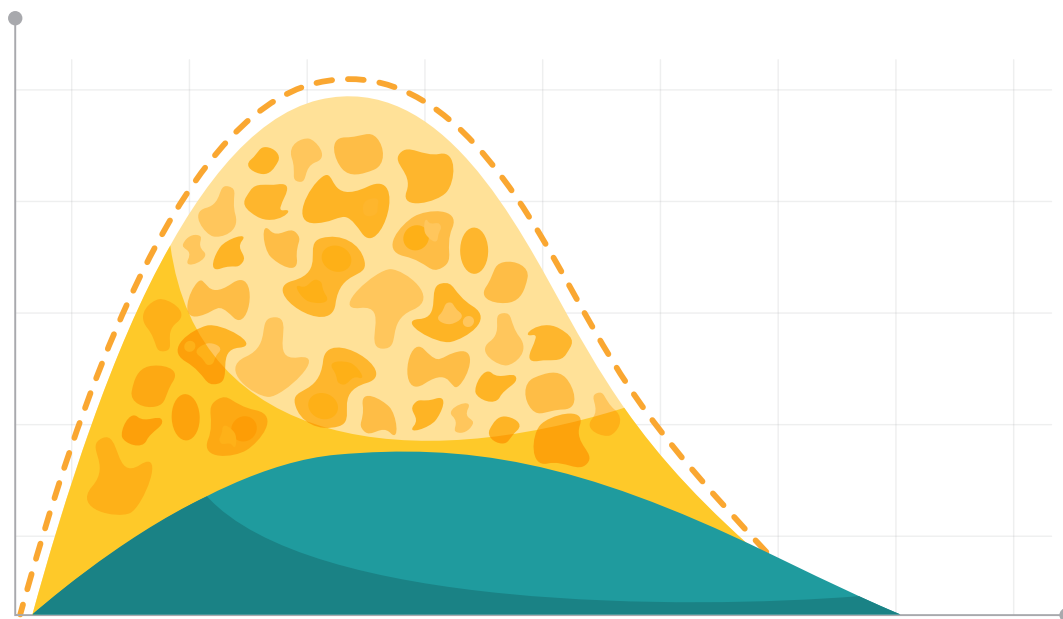


CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Impatto sulla spesa sanitaria dell'introduzione di tildrakizumab nel trattamento della psoriasi: un'analisi di budget impact per l'Italia





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

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Patrizia Berto
Giacomo M. Bruno
Giorgio W. Canonica
Mauro Caruggi
Stefano Carugo
Davide Croce
Mauro De Rosa

Sergio Di Matteo
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione

Stampa: Starprint Srl



www.makinglife.it

© MakingLife S.r.l. 2021

Volume n. 16 / 2021 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 MakingLife S.r.l. via P. Paleocapa 6, 20121 Milano, Italia.

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 MakingLife 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.

Impatto sulla spesa sanitaria dell'introduzione di tildrakizumab nel trattamento della psoriasi: un'analisi di budget impact per l'Italia

G.L. Colombo¹ | S. Di Matteo² | C. Martinotti² | M.C. Valentino² | G.M. Bruno²

¹ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

² S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

ABSTRACT

BACKGROUND

The clinical benefits associated with the use of interleukin (IL) inhibitors in the treatment of psoriasis are now well known, resulting in safe and effective therapeutic options. In particular, the role of selective IL-23 inhibitors has recently emerged. Among these, tildrakizumab stands out for its simplified dosing schedule, the reduced number of injections and the favorable tolerability profile, elements that allow a prolonged persistence to treatment and, currently, the only one to possess long-term efficacy and safety data. In order to estimate the financial consequences due to the use of tildrakizumab, a budget impact analysis was developed from the perspective of the Italian National Health Service (NHS), considering only the impact of the therapy costs on pharmaceutical expenditure.

MATERIALS AND METHODS

To estimating the financial consequences due to the use of tildrakizumab, a budget impact analysis was conducted with the aid of an analytical support developed in MS Excel®. The perspective of the national health system (SSN) was adopted, considering a 3 years-time horizon. The model provides for the comparison of total pharmaceutical costs in the target population in two different market scenarios: with and without tildrakizumab, estimating increasing market shares for tildrakizumab in the three years of analy-

ABSTRACT

BACKGROUND

I benefici clinici connessi all'impiego degli inibitori delle interleuchine (IL) nel trattamento della psoriasi sono ormai noti, risultando opzioni terapeutiche sicure ed efficaci. In particolare, è emerso recentemente il ruolo degli inibitori selettivi dell'IL-23. Tra questi tildrakizumab si distingue per lo schema posologico semplificato, il ridotto numero di iniezioni e il favorevole profilo di tollerabilità, elementi che consentono una prolungata persistenza al trattamento e, attualmente, è l'unico a possedere dati di efficacia e sicurezza nel lungo periodo. Al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego di tildrakizumab è stata sviluppata un'analisi di budget impact secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, considerando il solo impatto della terapia sulla spesa farmaceutica.

MATERIALI E METODI

Con l'obiettivo di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego di tildrakizumab in terapia è stata condotta un'analisi di impatto sul budget con l'ausilio di un supporto analitico sviluppato in MS Excel®. La prospettiva adottata è stata quella del sistema sanitario nazionale (SSN), considerando un orizzonte temporale di analisi di 3 anni. Il modello prevede il confronto dei costi farmaceutici totali nella popolazione target in due differenti scenari di mercato: con e senza

sis. The two scenarios included monoclonal antibodies in the interleukin inhibitors class currently used for moderate to severe plaque psoriasis in adult patients indicated for treatment: guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab, brodalumab, ixekizumab and secukinumab. The market shares of the drug mix in the two scenarios were assumed on the basis of market data. From the summary of product characteristics (SmPC) of each drug, information on the dosages and the posology expected for each treatment was obtained. Finally, to test the robustness of the results, a univariate sensitivity analysis was developed.

RESULTS

The results of the budget impact analysis highlighted the economic advantage obtainable from the use of tildrakizumab, with savings in the first, second and third years of € 275,275, € 907,585, and € 1,835,391 respectively. The adoption of tildrakizumab is therefore able to lead to a reduction in overall expenditure, allowing for cumulative savings in the 3 years, equal to € 3,036,251. The results of the analysis have shown how the inclusion of tildrakizumab with growing market shares in the mix of biological treatments for moderate to severe psoriasis in adult patients leads to savings for the National Health System. The robustness of the study results was demonstrated by the results of the sensitivity analysis conducted.

CONCLUSION

The budget impact analysis showed how tildrakizumab, due to the favorable purchase price and, above all, the simplified therapeutic scheme, is the drug characterized by the lowest cost per patient among the interleukin inhibitors in the 3-years analysis. An increasing use of tildrakizumab in therapy could therefore have a positive impact on the optimization of resource consumption for the NHS, representing an effective, safe, and cost-effective therapeutic option.

disponibilità di tildrakizumab, stimando per quest'ultimo quote crescenti di impiego nel triennio di analisi. Nei due scenari sono stati inclusi gli anticorpi monoclonali appartenenti alla classe degli inibitori delle interleuchine attualmente impiegati per la psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti con indicazione al trattamento: guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab, brodalumab, ixekizumab e secukinumab. Le quote di mercato del mix di farmaci nei due scenari sono state assunte sulla base di dati di mercato. Dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di ciascun farmaco sono state tratte le informazioni relative ai dosaggi disponibili e alla posologia prevista per ogni trattamento. Infine, con l'obiettivo di testare la robustezza dei risultati, è stata effettuata un'analisi di sensibilità univariata.

RISULTATI

I risultati dell'analisi di impatto sul budget evidenziano il vantaggio economico ottenibile dall'impiego di tildrakizumab, con un risparmio al primo, secondo e terzo anno rispettivamente di € 275.275, € 907.585 e € 1.835.391. L'adozione di tildrakizumab risulta, pertanto, in grado di comportare una riduzione della spesa complessiva, consentendo un risparmio cumulativo nei 3 anni di analisi, pari a € 3.036.251. I risultati dell'analisi mostrano come l'inserimento con quote di mercato crescenti di tildrakizumab nel mix di trattamenti biologici per la psoriasi da moderata a severa nel paziente adulto comporti un risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale. La robustezza dei risultati dello studio è stata dimostrata dagli esiti dell'analisi di sensibilità condotta.

CONCLUSIONI

L'analisi di impatto sul budget ha evidenziato come tildrakizumab in virtù del prezzo di acquisto favorevole e, soprattutto, dello schema terapeutico semplificato, sia il farmaco caratterizzato dal minor costo per paziente tra gli inibitori delle interleuchine in commercio per il triennio in studio. Un crescente impiego di tildrakizumab in terapia potrebbe quindi esercitare un impatto positivo sull'ottimizzazione dei consumi delle risorse per il SSN, rappresentando un'opzione terapeutica efficace, sicura ed economicamente vantaggiosa.

INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della cute che si manifesta con lesioni eritemato-squamose localizzate tipicamente sulle superfici estensorie del corpo, anche se ogni distretto cutaneo può esserne interessato.¹ Si tratta di una patologia deturpante ed invalidante, caratterizzata da un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti, in quanto associata ad una forte compromissione della componente fisica, psicologica e sociale.²⁻⁴ Si distinguono differenti forme di psoriasi a seconda del tipo di lesione: volgare a placche, pustolosa, guttata, inversa ed eritrodermica. Sono presenti alterazioni distrofiche delle unghie in oltre un terzo dei pazienti e una tipica artropatia (artropatia psoriasica) in una proporzione variabile di soggetti.⁵ L'eziologia ad oggi non è del tutto nota, tuttavia alcuni dati a disposizione sembrano indicare una patogenesi multifattoriale, che include fattori genetici, immunitari e ambientali.⁶ I fattori genetici, immunologici e ambientali giocano quindi un ruolo importante nell'insorgenza e nel decorso della malattia, alla cui base si rintraccia un'alterata attività dalle cellule T, preposte alla difesa dell'organismo con un ruolo centrale nell'immunità cellulo-mediata. Tale attività provoca un'abnorme risposta pro-infiammatoria del sistema immunitario, innescando il rilascio di citochine (in particolare TNF- α) che a loro volta causano infiammazione, incontrollata proliferazione e anomalo differenziamento dei cheratinociti. Rispetto a quanto percepito in passato, recenti evidenze hanno suggerito con crescente forza il passaggio dal concetto di psoriasi intesa come patologia ad esclusivo interessamento cutaneo a quello di psoriasi intesa come malattia sistemica. Alla psoriasi possono, infatti, essere associate varie comorbidità, oltre alla artropatia sono da considerare le malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie oculari, malattie metaboliche, cardiovascolari, disturbi psicologici e tumore.^{4,7-10} A livello epidemiologico, la psoriasi colpisce circa il 3% della popolazione italiana,^{9,11} in particolare, la forma a placche, quella più comune, rappresenta approssimativamente l'80-90% del totale dei casi di psoriasi ed il 10-20% di essi è affetto da

una forma grave o complicata della patologia.¹²⁻¹⁵ L'incidenza stimata in Italia è di 230 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno.¹⁶ Nella pratica clinica la gravità della patologia è misurata attraverso l'impiego di specifici indici, il più diffuso 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.¹⁷ 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 \geq 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. Il mancato raggiungimento del PASI 50, invece, è considerato una risposta insoddisfacente al trattamento. Le linee guida europee considerano 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.^{18,19} Specifiche situazioni cliniche possono determinare un aggravamento del grado di psoriasi indipendentemente dal valore PASI. Infatti, il coinvolgimento di aree visibili (quali volto e mani) o della regione genitale può di fatto qualificare una psoriasi come moderata o severa, così come la presenza di un quadro infiammatorio extracutaneo correlato (artropatia, malattie infiammatorie croniche intestinali, uveite).²⁰ La scelta della terapia si basa su vari fattori, tra cui la gravità della malattia e, in particolare, nelle forme moderate-gravi (PASI \geq 10) è necessario un approccio terapeutico sistemico. In Italia sono approvati per que-

sta indicazione, come farmaci di prima linea, trattamenti sistemici tradizionali ad azione immunomodulatrice o immunosoppressiva (DMARD, *Disease modifying antirheumatic drugs*), di uso consolidato, sebbene presentino potenziale tossicità a lungo termine e non sempre siano in grado di fornire un miglioramento sufficiente della malattia.^{9,21,22} Tra questi farmaci i più noti e frequentemente impiegati sono metotrexato, un anti-metabolita ad azione immunosoppressiva, ciclosporina, un immunosoppressore, e recentemente il dimetil-fumarato, una piccola molecola ad attività immunomodulante. Secondo quanto definito da AIFA (Scheda Prescrizione Cartacea dei farmaci biologici per la psoriasi a placche. GU Serie Generale n.35 del 12-02-2020), qualora i pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a grave presentino mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) ad una terapia con DMARD sintetico tradizionale, essi possono intraprendere l'assunzione di farmaci biologici rimborsati dal SSN come trattamenti di seconda linea.²³ Il numero di agenti biologici disponibili per il trattamento dei pazienti con psoriasi da moderata a grave è notevolmente aumentato negli ultimi anni, ampliando così le opzioni terapeutiche. Si tratta di farmaci che hanno mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza e in grado di fornire una terapia mirata verso passaggi chiavi nella via patogenetica della malattia.²⁴⁻²⁶ Nella pratica clinica, gli antagonisti del fattore di necrosi tumorale- α (anti TNF- α) sono state le prime terapie biologiche approvate per la psoriasi e rappresentano un'opzione di trattamento corrente per la psoriasi a placche cronica da moderata a severa, tra questi si trovano etanercept, infliximab e adalimumab. A seguito di evidenze segnalanti la centralità dell'interleuchina IL-17 e IL-23 nella patogenesi della psoriasi,²⁷ sono stati sviluppati e approvati per l'uso clinico alcuni anticorpi specifici per IL-17 (secukinumab, ixekizumab, e brodalumab) e anticorpi aventi come bersaglio non selettivo IL-12 e IL-23 (ustekinumab).²⁸⁻³⁰ Dati preclinici e clinici hanno nel tempo portato ad evidenziare come l'IL-23, piuttosto che IL-12, sia il driver principale dei meccanismi patogenetici coinvolti nella psoriasi, conducendo così allo sviluppo di anticor-

pi IL-23 selettivi che non mirano alla subunità p40 condivisa da IL-12 e IL-23 (ustekinumab), ma legano e neutralizzano, in particolare, l'IL-23 p19 umano, inibendo il rilascio di citochine e chemochine pro-infiammatorie. Tra gli inibitori dell'IL-23 selettivi si trovano guselkumab, tildrakizumab e risankizumab. Il numero limitato di studi di confronto testa a testa fra queste tipologie di farmaci rende complessa la valutazione del beneficio relativo, sebbene si sia cercato di ovviare questo limite con lo sviluppo di revisioni sistematiche e metanalisi.^{26,31-34} Da tali studi emergono i benefici connessi all'impiego degli inibitori dell'IL-23 che risultano opzioni terapeutiche sicure ed efficaci, da considerare come una potenziale terapia di prima linea da sola o in combinazione con farmaci topici, fototerapia e altri agenti sistemici non biologici.³⁵ Tildrakizumab si distingue rispetto a guselkumab, primo inibitore dell'IL-23 posto in commercio, per lo schema posologico semplificato, il ridotto numero di iniezioni e il favorevole profilo di tollerabilità, elementi che consentono una prolungata persistenza al trattamento; attualmente, tildrakizumab è l'unica anti-IL-23 a possedere dati di efficacia e sicurezza nel lungo periodo (5 anni).³⁶ Questo aspetto è di notevole rilievo in considerazione dei problemi riscontrati durante la terapia con biologici in termini di sospensione del trattamento e scarsa compliance, connessi alla perdita di efficacia nel tempo che può indurre ad un aumento della dose o a cambio di terapia corrispondente ad un aumento dei costi del trattamento annuale.³⁷ Tildrakizumab è somministrato mediante iniezione sottocutanea con siringhe preimpilate monouso, ad un dosaggio consigliato di 100 mg alle settimane 0 e 4, e, successivamente, ogni 12 settimane. L'azione selettiva su IL-23 consente di migliorare la clearance della pelle in modo superiore rispetto agli anti TNF- α e con un impatto minore sul resto del sistema immunitario rispetto ad altri trattamenti biologici.^{38,39} Dati recenti hanno dimostrato percentuali di *stay on therapy* elevate per tildrakizumab, evidenziando un'efficacia duratura e indipendente dalle caratteristiche del paziente e dalla precedente storia farmacologica, rispondendo in modo soddisfacente a gran parte degli unmet need caratte-

rizzanti le terapie attualmente disponibili per la psoriasi.⁴⁰ Avendo a che fare con una patologia cronica, gli aspetti relativi alla buona tollerabilità, alla facilità di impiego (schema posologico semplificato e ridotta frequenza di somministrazione) e soprattutto al mantenimento dell'effetto nel lungo periodo assumono una importanza significativa, non solo da una prospettiva prettamente clinica, ma anche in un'ottica di mantenimento o miglioramento della qualità di vita dei pazienti, di appropriatezza e sostenibilità economica della cura. In considerazione di questi aspetti e dei benefici ottenibili dall'impiego di tildrakizumab nei pazienti con indicazione al trattamento, è stata condotta un'analisi farmacoeconomica per il prodotto, ritenuta utile come supporto per i clinici, durante i processi decisionali di trattamento, e per i payers e decisori sanitari per identificare, misurare e comparare i costi e i risultati associati alle terapie in analisi. Nello specifico, al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego di tildrakizumab è stata sviluppata un'analisi di budget impact secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, considerando il solo impatto della terapia sulla spesa farmaceutica.

MATERIALI E METODI

Con l'obiettivo di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego di tildrakizumab in terapia è stata condotta un'analisi di impatto sul budget con l'ausilio di un supporto analitico sviluppato in MS Excel® e nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).⁴¹ La prospettiva adottata è stata quella del sistema sanitario nazionale (SSN), considerando un orizzonte temporale di analisi di 3 anni.

DISEGNO DELLO STUDIO

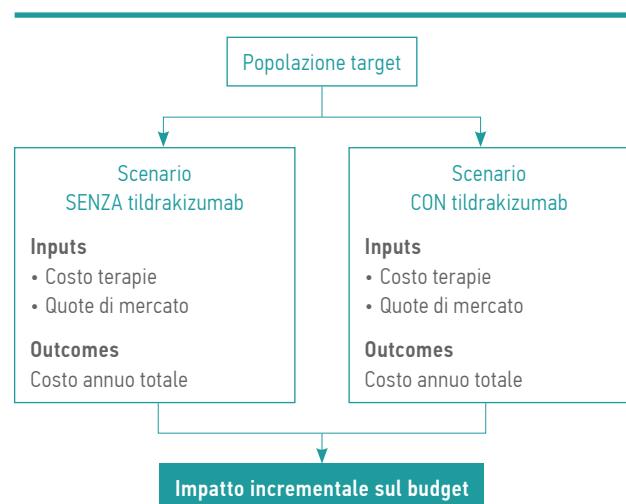
Il modello di impatto sul budget sviluppato ha consentito di confrontare i costi farmaceutici totali nella popolazione target in due differenti scenari di mercato: con e senza disponibilità di tildrakizumab, stimando per quest'ultimo quote crescenti di impiego nel triennio. Nei

due scenari sono stati inclusi gli anticorpi monoclonali inibitori delle interleuchine attualmente impiegati per la psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti con indicazione al trattamento: guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab, brodalumab, ixekizumab e secukinumab. Le quote di mercato del mix di farmaci nei due scenari con e senza tildrakizumab sono state assunte sulla base di dati di mercato. Dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di ciascun farmaco sono state tratte le informazioni relative ai dosaggi disponibili e alla posologia prevista per ogni trattamento. Sulla base di queste informazioni e del costo di acquisto per confezione è stato ricavato il costo annuo per paziente connesso a ciascuna terapia, tenendo in considerazione le gli schemi diversificati previsti per il periodo di induzione e mantenimento. Tale costo è stato associato alla rispettiva quota di mercato nei due scenari in analisi, consentendo di ottenere come esito dell'analisi l'impatto economico di ogni trattamento e i benefici economici ricavabili per il SSN dall'impiego di tildrakizumab nel triennio di studio, Figura 1. Infine, con l'obiettivo di testare la robustezza dei risultati, è stata effettuata un'analisi di sensibilità univariata.

POPOLAZIONE TARGET

La popolazione target dell'analisi è costituita da pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata

FIGURA 1
Disegno dello studio



a grave in Italia candidati a una terapia sistemica con farmaci biologici. Il numero dei pazienti eleggibili è stimabile tenendo in considerazione i dati epidemiologici nazionali e internazionali e le stime di farmaco-utilizzazione disponibili in letteratura in merito all'impiego dei farmaci biologici in Italia.^{9,11,42-44} La numerosità di pazienti trattati con farmaci biologici è stata desunta da dati OsMed (Osservatorio sull'impiego dei medicinali).⁴⁵ Assumendo un trend di crescita annuale simile a quello registrato negli ultimi anni pari al 2,7%, è stato ipotizzato che i pazienti di età uguale o maggiore a 18 anni affetti da psoriasi a placche di grado moderato severo in trattamento con i farmaci biologici oggetto di analisi siano pari a 12.136 per l'anno 2021 e a 12.464 e 12.792 rispettivamente per i due anni successivi, Tabella 1.

FARMACI IN ESAME

In modello ha preso in considerazione gli anticorpi monoclonali appartenenti alla classe degli inibitori delle interleuchine attualmente impiegati per la psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti con indicazione al trattamento, nel dettaglio: gli inibitori

TABELLA 1

Popolazione target per l'analisi

Italia	Anno		
	2021	2022	2023
Popolazione target	12.136	12.464	12.792

TABELLA 2

Posologia prevista per i farmaci in analisi per il trattamento della psoriasi a placche

Farmaco	Meccanismo d'azione	Posologia
Guselkumab	Inibizione IL-23	100 mg (sc) alla settimana 0 e alla settimana 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane
Risankizumab		150 mg (sc) alla settimana 0, alla settimana 4 e, successivamente, ogni 12 settimane
Tildrakizumab		100 mg (sc) alle settimane 0 e 4, successivamente ogni 12 settimane
Ustekinumab	Inibizione IL-12/23	45 mg (sc) alle settimane 0 e 4, successivamente ogni 12 settimane
Brodalumab	Inibizione IL-17	210 mg (sc) alle settimane 0, 1 e 2, successivamente 210 mg ogni 2 settimane
Ixekizumab		160 mg (sc) alla settimana 0, poi una dose di 80 mg alle settimane 2, 4, 6, 8, 10 e 12, a seguire 80 mg ogni 4 settimane
Secukinumab		300 mg (sc) alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, a seguire un dosaggio di mantenimento mensile

Sc: iniezione sottocutanea; **risankizumab:** ogni dose da 150 mg viene somministrata mediante due iniezioni sottocutanee da 75 mg; **ustekinumab:** peso superiore a 100 kg la dose iniziale 90 mg, seguita da una dose di 90 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane; **brodalumab:** ogni siringa preriempita contiene 210 mg di brodalumab in 1,5 ml di soluzione (140 mg/ml); **ixekizumab:** la dose da 160 mg viene somministrata mediante due iniezioni da 80 mg; **secukinumab:** ogni dose da 300 mg viene somministrata mediante due iniezioni sottocutanee da 150 mg.

dell'IL-23 (guselkumab, risankizumab e tildrakizumab), l'inibitore dell'IL-12/23 (ustekinumab) e gli inibitori dell'IL-17 (brodalumab, ixekizumab e secukinumab), rappresentanti complessivamente il 65,6% del mercato. Per ciascun farmaco in analisi sono state tratte dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) le informazioni relative al dosaggio e alla posologia, tenendo in considerazione la necessaria somministrazione di dosi iniziali di induzione seguite da dosi di mantenimento. Per il primo anno di trattamento, il modello ha previsto l'adozione dello schema posologico relativo alla terapia di induzione per il periodo di tempo necessario e a seguire l'avvio allo schema di mantenimento, mentre per il secondo e il terzo anno lo schema di mantenimento. In Tabella 2 sono riportate le posologie relative a ciascun farmaco in analisi sulla cui base, unitamente alle informazioni inerenti ai dosaggi per singola iniezione, è stato calcolato il numero di somministrazioni annue, necessario per il calcolo del costo annuo delle terapie.

COSTO DEI FARMACI IN ESAME

Al fine di presentare uno scenario di costo il più vicino possibile a quello realmente a carico delle strutture sanitarie pubbliche regionali, la presente analisi ha adottato come fonte i bandi di gara per l'approvvigionamento di farmaci biologici impiegati per il trattamento di pazienti con psoriasi di grado moderato severo. Nello specifico, sono stati presi in considerazione documenti

pubblici attestanti l'acquisizione della fornitura di farmaci con prezzi offerti in fase di gara.⁴⁶⁻⁵³ Infatti, per l'approvvigionamento dei farmaci biologici presso le strutture pubbliche, la riorganizzazione degli acquisti da parte della pubblica amministrazione, attraverso gare pubbliche regionali e di area vasta, costituisce una delle iniziative finalizzate al contenimento della spesa sanitaria messe in atto su tutto il territorio nazionale. Il prezzo definito in tali gare è ricavato dal prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori, di eventuali sconti concordati e di sconti specifici offerti in gara. Il modello ha considerato i soli costi relativi all'acquisto dei farmaci, mentre non sono stati inclusi dati di costo relativi alla somministrazione/dispensazione ed eventuali altri costi assistenziali, quali quelli di gestione di eventi avversi, complicanze e di monitoraggio. In Tabella 3 sono riportate le informazioni relative ai farmaci in analisi. Nello specifico, sono riportate: la descrizione della confezione, il prezzo ex-factory lordo per confezione, il prezzo ex-factory per unità posologica contenuta nella confezione al netto degli sconti obbligatori di legge (-5%, -5%),⁵⁴ il prezzo ex-factory netto per unità posologica definito con gara di acquisto regionale adottato nell'analisi. Tali dati di costo, insieme alle informazioni riguardanti la posologia e il numero di unità annue somministrate, sono stati impiegati nel modello per calcolare i costi dei trattamenti farmacologici per paziente sostenuti durante l'anno di induzione e quello di mantenimento. In particolare, per stimare il costo del primo anno di terapia è stato moltiplicato il prezzo

ex-factory netto da gara per unità posologica di ogni farmaco per la somma delle dosi di induzione e di mantenimento previste durante il primo anno. Il costo del secondo e del terzo anno è stato ottenuto moltiplicando il prezzo ex-factory netto per unità di ogni farmaco per il numero di dosi di mantenimento previste per gli anni di terapia successivi al primo.

QUOTE DI MERCATO

Le quote di mercato relative al mix di farmaci nei due scenari a confronto sono state derivate da dati di mercato,⁵⁵ stimando quote crescenti di impiego per tildrakizumab nel triennio, rispettivamente pari a 2,6%, 6,1% e 11,4% nel primo, secondo e terzo anno. Nello specifico, per l'introduzione di tildrakizumab con quote di mercato crescenti è stata ipotizzata l'erosione del mercato degli altri anticorpi monoclonali inibitori dell'interleuchina. In Tabella 4, sono riportate le quote di mercato adottate nell'analisi rispettivamente nello scenario senza e con tildrakizumab.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di esplorare l'incertezza dei parametri di input inseriti e testare la robustezza del modello e dei relativi risultati, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica univariata. L'analisi ha previsto la variazione dei principali dati di input adottati nel modello per la definizione del caso base: popolazione target per l'analisi, prezzo ex-factory lordo, prezzo ex-factory netto nego-

TABELLA 3

Dati input di prezzo per i farmaci in analisi

Farmaco	Nome commerciale	Caratteristiche confezione	Prezzo ex-factory lordo confezione	Prezzo ex-factory (-5%/-5%) per unità*	Prezzo ex-factory netto da gara per unità*
Guselkumab	Tremfya®	1 siringa preriempita SC 100 mg/ml 1 ml	€ 2.285,85	€ 2.062,98	€ 1.547,23
Risankizumab	Skyrizi®	2 siringhe preriempite SC 75 mg 0,83 ml + 2 tamponcini	€ 3.400,00	€ 1.534,25	€ 1.104,65
Tildrakizumab	Ilumetri®	1 siringa SC 1 ml 100 mg/ml	€ 3.455,35	€ 3.118,46	€ 2.026,98
Ustekinumab	Stelara®	1 siringa SC 45 mg 0,5 ml	€ 3.150,00	€ 2.842,88	€ 2.353,90
Brodalumab	Kyntheum®	2 siringhe preriempite SC 1,5 ml 140 mg/ml	€ 1.163,43	€ 525,00	€ 367,50
Ixekizumab	Taltz®	2 siringhe preriemp SC 1 ml 80 mg	€ 2.132,00	€ 962,07	€ 759,53
Secukinumab	Cosentyx®	2 siringhe preriempite SC 150 mg 1 ml	€ 1.050,00	€ 473,81	€ 431,17

*da intendersi come unità posologica (singola siringa/flacone contenuta in confezione).

TABELLA 4

Quote di mercato per i farmaci in analisi nello scenario SENZA e CON tildrakizumab

Farmaci	Quote di mercato					
	Scenario SENZA tildrakizumab			Scenario CON tildrakizumab		
	2021	2022	2023	2021	2022	2023
Guselkumab	13,0%	13,7%	14,5%	12,2%	12,5%	12,3%
Risankizumab	6,9%	8,4%	10,1%	6,1%	7,3%	8,2%
Tildrakizumab	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%	6,1%	11,4%
Ustekinumab	25,0%	24,4%	23,6%	24,9%	23,6%	21,8%
Brodalumab	7,8%	8,4%	8,8%	7,1%	7,3%	7,0%
Ixekizumab	19,8%	19,2%	17,8%	19,7%	18,5%	16,3%
Secukinumab	27,6%	25,9%	25,2%	27,4%	24,9%	23,0%
Totale	100%	100%	100%	100%	100%	100%

ziato in gara. Rispetto ai valori adottati per il caso base, è stata ipotizzata una variazione del $\pm 20\%$, ritenuta ragionevole rispetto al valore base. Inoltre, al fine di cogliere l'impatto di eventuali variazioni di costo degli anticorpi monoclonali inibitori dell'interleuchina, è stato testato l'effetto di uno sconto crescente per questa classe di farmaci (ad eccezione di tildrakizumab) rispettivamente del 25% e 27,5% e 30%. L'analisi di sensibilità è stata sviluppata considerando come indicatore di riferimento (caso base) il valore relativo al risparmio complessivo generato dall'impiego di tildrakizumab nel primo, secondo e terzo anno di analisi, rispetto al quale sono stati confrontati gli esiti negli scenari univariati proposti.

RISULTATI

In Tabella 5 sono riportati i risultati relativi al costo annuo per paziente per ciascuna terapia, rispettivamente per il primo anno di induzione, per il secondo di mantenimento e per il primo triennio di trattamento.

Il costo annuo per paziente relativo al trattamento

con tildrakizumab è risultato pari a € 10.135 per l'anno di induzione e a € 8.784 per i due anni successivi di mantenimento, corrispondenti ad un costo per il primo triennio di terapia di € 27.702. Tildrakizumab è risultato il farmaco caratterizzato dal minor costo annuo per paziente fra gli inibitori delle interleuchine, ad eccezione di brodalumab, nell'anno di induzione e il più vantaggioso fra tutti a partire dal secondo anno di terapia in mantenimento e complessivamente nel primo triennio. Applicando il costo annuo di ciascuna terapia in induzione e mantenimento alle rispettive quote di mercato negli scenari senza e con tildrakizumab sono stati ottenuti i costi totali per il triennio di analisi riportati in Tabella 6. I risultati dell'analisi di impatto sul budget evidenziano il vantaggio economico ottenibile dall'impiego in terapia di tildrakizumab, con un risparmio al primo, secondo e terzo anno pari rispettivamente a € 275.275, € 907.585 e € 1.835.391. L'adozione di tildrakizumab risulta, pertanto, in grado di comportare una riduzione della spesa complessiva, consentendo un risparmio cumulativo nei 3 anni di analisi, pari a € 3.036.251, Tabella 6.

TABELLA 5

Costo annuo per paziente delle terapie in analisi: anno induzione, mantenimento e primo triennio di terapia

Farmaco	Costo annuo induzione	Costo annuo mantenimento	Costo primi 3 anni terapia
Guselkumab	€ 10.831	€ 10.057	€ 30.945
Risankizumab	€ 11.047	€ 9.574	€ 30.194
Tildrakizumab	€ 10.135	€ 8.784	€ 27.702
Ustekinumab	€ 11.770	€ 10.200	€ 32.170
Brodalumab	€ 9.922	€ 9.555	€ 29.032
Ixekizumab	€ 12.912	€ 9.874	€ 32.659
Secukinumab	€ 13.797	€ 11.210	€ 36.218

TABELLA 6

Risultati dell'analisi di impatto sul budget: costo totale annuo e cumulativo negli scenari SENZA e CON tildrakizumab

Farmaci	Costo totale mercato							
	Scenario SENZA tildrakizumab				Scenario CON tildrakizumab			
	2021	2022	2023	Cumulativo	2021	2022	2023	Cumulativo
Guselkumab	€ 15.957.741	€ 17.373.843	€ 18.856.863	€ 52.188.447	€ 14.925.551	€ 15.697.026	€ 15.926.385	€ 46.548.962
Risankizumab	€ 8.242.530	€ 10.340.260	€ 12.752.080	€ 31.334.870	€ 7.189.765	€ 8.835.351	€ 10.197.403	€ 26.222.519
Tildrakizumab	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 3.187.453	€ 7.266.110	€ 13.768.380	€ 24.221.944
Ustekinumab	€ 30.976.539	€ 31.068.341	€ 30.922.007	€ 92.966.888	€ 30.864.372	€ 29.987.773	€ 28.487.871	€ 89.340.017
Brodalumab	€ 9.069.494	€ 10.068.723	€ 10.921.319	€ 30.059.536	€ 8.312.982	€ 8.695.226	€ 8.560.501	€ 25.568.709
Ixekizumab	€ 23.858.789	€ 23.810.939	€ 22.763.941	€ 70.433.668	€ 23.612.681	€ 22.792.754	€ 20.708.752	€ 67.114.187
Secukinumab	€ 37.633.811	€ 36.406.270	€ 36.372.208	€ 110.412.289	€ 37.370.824	€ 34.886.551	€ 33.085.734	€ 105.343.109
Spesa totale	€ 125.738.904	€ 129.068.376	€ 132.588.417	€ 387.395.698	€ 125.463.629	€ 128.160.791	€ 130.735.026	€ 384.359.447
Spesa totale differenziale					-€ 275.275	-€ 907.585	-€ 1.853.391	-€ 3.036.251

I risultati dell'analisi mostrano come l'inserimento con quote di mercato crescenti di tildrakizumab nel mix di trattamenti biologici per la psoriasi da moderata a severa nel paziente adulto comporti un risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale, Tabella 6, Figura 2.

La robustezza dei risultati dello studio è stata dimostrata dagli esiti dell'analisi di sensibilità condotta. In tutti gli scenari univariati proposti, infatti, è stato confermato il risparmio generato dall'adozione in terapia di tildrakizumab rispetto allo scenario in assenza del farmaco. Nello specifico tali scenari sono stati sviluppati per valutare gli effetti di una variazione del $\pm 20\%$ rispetto ai parametri di input adottati per quanto riguarda la popolazione target di analisi, il prezzo ex-factory lordo e il prezzo ex-factory netto negoziato in gara. Inoltre, è stato valutato l'impatto di uno sconto crescente applicato al costo degli anticorpi monoclonali inibitori dell'interleuchina (ad eccezione di tildrakizumab) ri-

spettivamente del 25%, 27,5% e 30%. L'analisi di sensibilità ha considerato come indicatore di riferimento, rispetto al quale sono stati confrontati gli esiti nei vari scenari di simulazione, il valore relativo al risparmio annuale complessivo generato nei tre anni, Figura 3.

DISCUSSIONE

La presente analisi di budget impact si è proposta di stimare l'impatto economico dell'impiego di tildrakizumab nel trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi di grado moderato-severo, considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e un orizzonte temporale di 3 anni. I risultati della valutazione economica hanno evidenziato i benefici ottenibili dall'introduzione di tildrakizumab nel mix di anticorpi monoclonali inibenti le interleuchine attualmente disponibili con indicazione per questa patologia. Negli ultimi decenni, l'avvento di farmaci biologici, caratterizzati da un buon

FIGURA 2
Risparmi per il SSN nel triennio in analisi

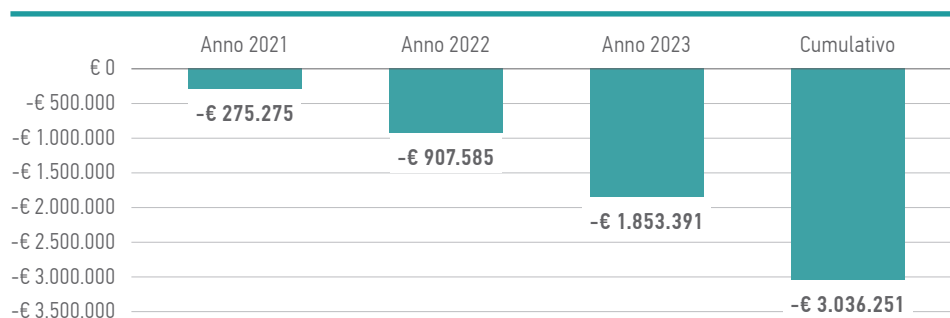
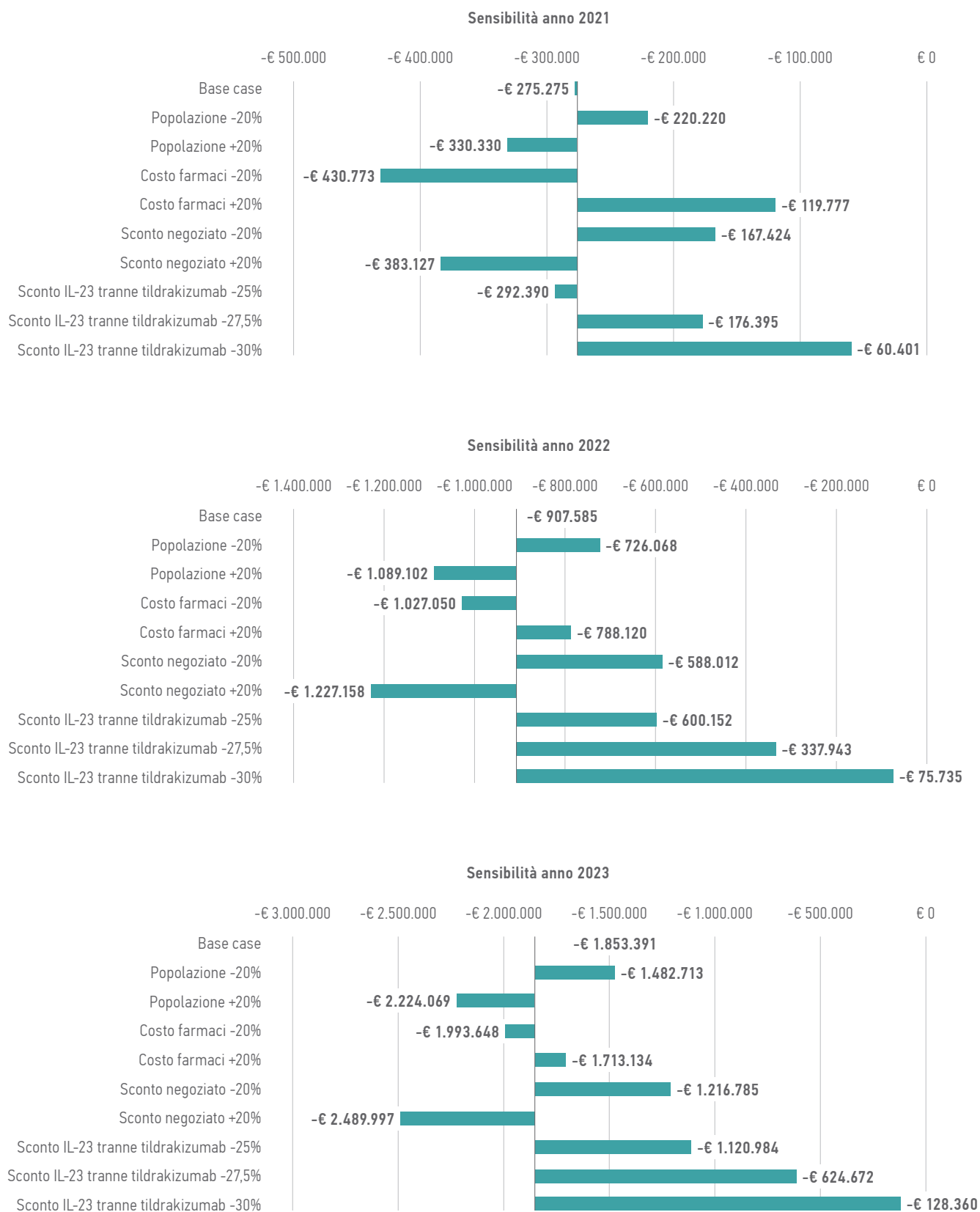


FIGURA 3

Risultati dell'analisi di sensibilità



profilo di efficacia e tollerabilità, ha definito nuovi paradigmi di trattamento, rivoluzionando la gestione di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, associate ad un significativo impatto sui pazienti in termini di manifestazioni cliniche gravi, presenza di numerose comorbidità e peggioramento della qualità di vita, tra cui si colloca sicuramente la psoriasi.^{56,57} Secondo le linee guida nazionali e internazionali, i pazienti affetti da psoriasi di grado moderato-severo che non presentino risposta adeguata alle terapie sistemiche convenzionali possono essere indirizzati al trattamento con farmaci biologici, il cui valore in terapia è riconosciuto da numerosi studi e revisioni sistematiche.^{19,26,31-34,58,59} Una criticità connessa a questo tipo di trattamento, tuttavia, si riscontra nella notevole eterogeneità nel grado di risposta e di persistenza della stessa nel tempo.^{60,61} Le terapie sistemiche per la psoriasi sono associate spesso, infatti, a sospensione e a scarsa compliance: in particolare è possibile si verifichi una perdita di efficacia nel tempo che induce ad un aumento della dose, comportando, come conseguenza, un aumento dei costi del trattamento annuale.^{37,62-64} Inoltre, il cambio di terapia per inefficacia o intolleranza può determinare un aumento dei costi totali di trattamento dovuti alla necessità di effettuare cicli di induzione con la nuova terapia, fase che, per la maggior parte dei farmaci biologici, prevede un costo più elevato rispetto alla fase di mantenimento.⁶⁵ Il costo dell'escalation dipende dalla sua intensità e durata, mentre il costo del passaggio a un nuovo agente biologico include il più alto costo della fase di induzione e la spesa relativa a visite di controllo e test diagnostici. Elementi di spesa da non trascurare in considerazione dell'elevato costo di acquisto per unità di questo tipo di farmaci e dell'elevato costo complessivo associato alla patologia.⁶⁶ Alla luce di queste considerazioni, il presente studio si è proposto di valutare l'impatto economico di tildrakizumab, anticorpo monoclonale anti IL-23 specifico, caratterizzato da un buon profilo di tollerabilità e da uno schema terapeutico semplificato rispetto a trattamenti biologici precedentemente commercializzati, in grado di consentire un numero ridotto di iniezioni, aspetti che

favoriscono una prolungata persistenza al trattamento. Per tildrakizumab, infatti, è prevista la somministrazione con siringhe preriempite monouso per iniezione sottocute alle settimane 0 e 4 in regime di induzione e, successivamente, ogni 12 settimane, per un totale di 5 somministrazioni nel primo anno di induzione e 4,3 per l'anno successivo al primo in regime di mantenimento, corrispondenti ad una riduzione significativa della frequenza di somministrazione rispetto alla maggior parte degli anticorpi monoclonali, favorendo l'aderenza a lungo termine. Inoltre, il ridotto numero di somministrazioni risulta ancora più vantaggioso in un'ottica di semplificazione della gestione del paziente dal punto di vista sanitario, a maggior ragione in un contesto di emergenza sanitaria quale quello attuale dovuto a COVID-19, in cui l'accesso dei pazienti agli ospedali è stato contingentato. Per quanto concerne i dati a lungo termine per tildrakizumab, le evidenze di questo tipo (fino a 244 settimane)³⁶ segnalano percentuali di stay on therapy molto elevate, a riprova della sua tollerabilità e capacità di mantenere (o aumentare) nel tempo la proporzione di pazienti responder alle iniziali 12 settimane di terapia.⁴⁰ Prima dell'immissione in commercio di tildrakizumab, fra i farmaci biologici a disposizione, già ustekinumab, anticorpo monoclonale anti IL-12/23, si era caratterizzato per lo stesso schema terapeutico favorevole, tuttavia il farmaco presenta un prezzo di acquisto maggiore rispetto a tildrakizumab e un profilo di tollerabilità meno favorevole a causa della mancata specificità per IL-23.^{26,39} L'analisi di impatto sul budget sviluppata ha stimato, in definitiva, i vantaggi economici derivabili dall'uso in terapia di tildrakizumab, considerando l'inserimento nel mercato di quest'ultimo con quote crescenti a discapito dei farmaci inibitori dell'interleuchina presenti in commercio. I risultati dell'analisi hanno evidenziato come l'adozione di tildrakizumab in terapia, rispetto allo scenario senza il farmaco, comporti un risparmio per il SSN pari a € 275.275 già nel primo anno, che crescerebbe a € 1.835.391 al terzo anno, con un vantaggio cumulativo per i tre anni di € 3.036.251. Nell'analisi è stata considerata come unica fonte di costo il prezzo di acquisto dei farmaci, mentre

non è stato valutato l'impatto economico connesso ad eventi avversi, somministrazione, distribuzione o altri costi assistenziali associati alle terapie in esame. Per quanto concerne i prezzi di acquisto dei farmaci sono stati impiegati quelli definiti a seguito di aggiudicazione di gara, con l'obiettivo di riflettere la reale spesa sostenuta dalle strutture sanitarie, data la presenza di sconti addizionali rilevanti concordati con l'azienda rispetto al costo ex-factory lordo. Dalla specifica aggiudicazione regionale in corso di validità, sono stati estratti i prezzi unitari dei farmaci. La scelta di adottare i prezzi ex-factory netti da aggiudicazione di gara, derivati da dati pubblici e reperibili, anziché gli ex-factory lordi, deriva dalla volontà di fornire un'informazione utile nell'ottica di presentare una stima di costo annuo per paziente il più veritiera possibile, trattandosi di farmaci caratterizzati da alto costo, impattanti sulla spesa farmaceutica. È importante considerare, infatti, che a fronte di una prevalenza d'uso dei farmaci crescente, soprattutto nelle patologie croniche, e di terapie sempre più costose in ambito specialistico, è necessario che le amministrazioni regionali gestiscano al meglio le loro risorse, promuovendo l'appropriatezza delle prescrizioni. Questo concetto si traduce nella necessità di impiegare i farmaci oggi a disposizione nel rispetto delle indicazioni e delle limitazioni alla rimborsabilità e di ricorrere ai farmaci che, con profili di efficacia e sicurezza sovrapponibili, presentano il costo inferiore. Nel caso del trattamento della psoriasi sono ad oggi disponibili vari farmaci biologici registrati per la medesima indicazione clinica, caratterizzati da un buon profilo di efficacia e sicurezza, sebbene presentino differenti meccanismi di azione, modalità di somministrazione, schemi terapeutici e costo di acquisto. A parità di indicazioni registrate rimborsate dal SSN, la scelta del regime terapeutico può essere guidata, oltre che da criteri clinici, anche dai benefici economici ascrivibili ai diversi trattamenti. In questo contesto si colloca in modo opportuno la nostra analisi, i cui risultati evidenziano come l'inserimento con quote di mercato crescenti di tildrakizumab nel mix di trattamenti biologici per la psoriasi da moderata a severa nel paziente adulto consenta un risparmio per il

Sistema Sanitario Nazionale. Tali risultati possono rappresentare informazioni utili per supportare medici, farmacisti e decisori nella valutazione dei differenti costi delle terapie disponibili per la medesima indicazione, affiancandosi a raccomandazioni e documenti di indirizzo, oltre che agli indicatori di appropriatezza prescrittiva. Alla luce di una ricerca di letteratura la presente analisi di impatto sul budget risulta essere la prima condotta per tildrakizumab in Italia, mentre nel panorama internazionale è stata individuata una recente analisi di impatto sul budget per gli USA. Entrambe le analisi evidenziano i potenziali risparmi ottenibili dall'introduzione in commercio di tildrakizumab per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa. L'analisi condotta per il contesto italiano non ha incluso nel mix di trattamenti i farmaci appartenenti alla classe degli anti TNF- α , con l'obiettivo di focalizzare l'attenzione sugli anticorpi monoclonali inibitori delle interleuchine, terapie più innovative ed efficaci per la gestione della patologia. Il nostro studio, diversamente da quello americano, non ha incluso i costi connessi ad eventi avversi, limitando l'analisi ai costi di acquisto dei farmaci, sebbene il profilo di sicurezza favorevole di tildrakizumab avrebbe potuto comportare ulteriori benefici. Un ulteriore limite, connesso alla tipologia di studio condotta e comune all'analisi americana, riguarda la mancata inclusione di dati di efficacia relativi ai trattamenti e l'assenza di valutazione del grado di risposta alla terapia e di aderenza, assunte uguali fra i trattamenti e costanti nel tempo. Del resto, anche precedenti studi condotti su questi farmaci non hanno considerato le implicazioni economiche in termini di differente risposta al trattamento, nonostante si tratti di aspetti che possono incidere sull'utilizzo delle risorse sanitarie.^{66,67} In ogni caso, sebbene il numero di pazienti che interrompono il trattamento non sia stato rilevato, si presume che le quote di mercato annuali catturino i movimenti dei pazienti tra i trattamenti a causa della mancanza di risposta. Per quanto concerne l'aderenza alle terapie biologiche nel trattamento della psoriasi, è bene considerare che, sebbene questa sia maggiore rispetto ad altre terapie tradizionali sistemiche, in ragio-

ne della maggiore efficacia e del miglior profilo di sicurezza, rimane subottimale per le terapie biologiche di uso ormai consolidato.⁶⁸⁻⁷¹ Ci sono molti fattori che influenzano questo fenomeno, fra questi la soddisfazione dei pazienti rispetto al trattamento, l'efficacia dello stesso, lo schema posologico e la frequenza di somministrazione, la preoccupazione per eventi avversi e la relazione medico-paziente. In considerazione degli elevati costi delle terapie biologiche, è interessante considerare gli effetti a lungo termine del mantenimento delle terapie e adottare, in tal senso, scelte terapeutiche in grado di consentire un'efficacia sostenuta nel tempo insieme alla minimizzazione degli effetti collaterali e dei problemi associati alla frequenza e via di somministrazione. La psoriasi, in quanto patologia cronica, del resto, richiede un trattamento protratto. Pertanto, i dati sul mantenimento di risposte cliniche e sicurezza a lungo termine sono necessarie per tutte le opzioni di trattamento e, in particolare, per i nuovi agenti biologici. La combinazione di un'efficacia durevole e di un profilo di sicurezza favorevole, insieme a dosaggi poco frequenti e ad un costo di acquisto inferiore rispetto ad altri prodotti biologici in commercio, fanno di tildrakizumab una scelta terapeutica da considerare nel paziente adulto affetto da psoriasi di grado moderato-severo. A supporto di queste considerazioni si pone un appraisal farmacoeconomico pubblicato dal NICE UK (National Institute for Health and Care Excellence) relativo a tildrakizumab (NICE Final Appraisal Document, 2019).⁷² Il farmaco è stato considerato costo-efficace per entrambi i dosaggi analizzati negli studi reSURFACE (100mg e 200mg), quando confrontato con gli altri farmaci biologici disponibili al momento dello studio. Lo studio ha considerato parametri di efficacia basati su PASI ed effetti delle terapie sulla qualità di vita. Inoltre,

tildrakizumab è risultato presentare il miglior *net monetary benefit* quando confrontato singolarmente con la miglior terapia di supporto rispetto allo stesso confronto effettuato con gli altri farmaci biologici (£ 7.000 contro £ 6.000 dei competitor), avvalorando i risultati della nostra analisi. La valutazione del NICE, inoltre, trova conferma in successive analisi attestanti la costo efficacia di tildrakizumab rispetto ad altri trattamenti biologici e tradizionali in uso.^{73,74} In linea con la letteratura internazionale, la nostra analisi ha mostrato come, dal punto di vista farmacoeconomico, l'impiego di tildrakizumab nella terapia della psoriasi moderata-severa risulti cost-saving, comportando risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale italiano. L'analisi di impatto sul budget ha evidenziato come questo anticorpo anti IL-23, in virtù del prezzo di acquisto favorevole e, soprattutto, dello schema terapeutico semplificato, sia il farmaco caratterizzato dal minor costo per paziente tra gli inibitori delle interleuchine in commercio per il triennio in studio. Un crescente impiego di tildrakizumab in terapia potrebbe quindi esercitare un impatto positivo sull'ottimizzazione dei consumi delle risorse per il SSN, rappresentando un'opzione terapeutica efficace, sicura ed economicamente vantaggiosa. Sulla base dei risultati ottenuti dall'analisi e delle considerazioni sviluppate, sarebbe auspicabile poter riscontrare i benefici in termini di efficacia, sicurezza e risparmi a lungo termine in future analisi condotte su real-world data impiegando anche dati amministrative.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata sviluppata con il contributo economico incondizionato di Almirall S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Rendon A, Schäkel K. *Psoriasis Pathogenesis and Treatment*. Int J Mol Sci. 2019;20(6):1475.
2. *Psoriasis: assessment and management NICE*. Clinical guideline [CG153] Published date: 24 October 2012. Disponibile al sito: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>.
3. *Global Report on psoriasis*. World Health Organization 2016.
4. Boehncke WH, Schön MP. *Psoriasis*. Lancet 2015 Sep 5;386(9997):983-94.
5. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. *Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Apr; 24 Suppl 2(1):31-5.
6. Chandran V, Raychaudhuri SP. *Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis*. J Autoimmun. 2010 May;34(3): J314-21.
7. Oliveira MFSP, Rocha BO, Duarte GV. *Psoriasis: classical and emerging comorbidities*. An Bras Dermatol. 2015;90(1):09-20.
8. Christophers E. *Comorbidities in psoriasis*. Clin Dermatol. 2007; 25:529-534.
9. Naldi L, Mercury SR. *Epidemiology of comorbidities in psoriasis*. Dermatol Ther. 2010; 23:114-118.
10. Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, et al. *Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Dermatol. 2020 Apr 1;156(4):421-429.
11. Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. *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.
12. Griffiths CEM, Barker JNWN. *Psoriasis: pathogenesis and clinical features of psoriasis*. Lancet 2007; 370: 263-271.
13. Icen et al. *Trends in incidence in adult-onset psoriasis over three decades*. J Am Acad Dermatol. 2009 Mar; 60(3): 394-401.
14. Levine et al. *Evaluation and management of psoriasis: an internist's guide*. Med Clin North Am 2009 Nov;93(6):1291-303.
15. Khalid JM, Globe G, Fox KM, Chau D, Maguire A, Chiou C-F. *Treatment and referral patterns for psoriasis in United Kingdom primary care: a retrospective cohort study*. BMC Dermatol. 2013;13(1):9.
16. 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.
17. Langley RG, Ellis CN. *Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment*. J Am Acad Dermatol. 2004 Oct;51(4):563-9.
18. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, et al. *European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Dec;31(12):1951-1963.
19. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, et al. *Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 May;31(5):774-790.
20. Mrowietz, U, Kragballe, K, Reich, K, et al. *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus*. Arch. Dermatol. Res. 2011; 303, 1-10.
21. Naldi L, Griffiths CEM. *Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks*. Br J Dermatol 2005; 152, 597-615.
22. Dommasch ED, Kim SC, Lee MP, et al. *Risk of Serious Infection in Patients Receiving Systemic Medications for the Treatment of Psoriasis*. JAMA Dermatol. 2019 155 (10): 1142-1152.
23. Scheda Prescrizione Cartacea dei farmaci biologici per la psoriasi a placche. (Determina n. 120/2020). (20A00804) (GU Serie Generale n.35 del 12-02-2020) https://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdimg=20A0080400100010110001&dgu=2020-02-12&art.dataPubblicazioneGazzetta=2020-02-12&art.codiceRedazionale=20A00804&art.num=1&art.tiposerie=SG.
24. Weger W. *Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents*. British Journal of Pharmacology (2010) 160 810-820.
25. Rønholt k, Iversen L. *Old and New Biological Therapies for Psoriasis*. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 2297.
26. Bai F, Li GG, Liu Q, et al. *Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab*.

- mab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res.* 2019 Sep 10; 2019:2546161.
27. Campa, M, Menter, A. *A review of emerging IL-17 inhibitors in the treatment of psoriasis focusing on preclinical through phase II studies.* *Expert Opin. Investig. Drugs* 2016; 25, 1337–1344.
 28. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. *Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.* *N. Engl. J. Med.* 2016; 375, 345–356.
 29. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J, et al. *The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) scale: a modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials.* *J. Dermatolog. Treat.* 2015; 26, 23–31.
 30. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2).* *Lancet* 2008;371, 1675–1684.
 31. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. *Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 9;1(1):CD011535.
 32. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, et al. *A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis.* *J Dermatolog Treat.* 2018 Sep;29(6):569-578.
 33. Richard B, Warren RB, Gooderham M, Burge R, et al. *Comparison of cumulative clinical benefits of biologics for the treatment of psoriasis over 16 weeks: Results from a network meta-analysis.* *J Am Acad Dermatol.* 2020 May;82(5):1138-1149.
 34. Du Jardin KG, Hurtado Lopez P, Lange M, et al. *A Systematic Literature Review and Bucher Indirect Comparison: Tildrakizumab versus Guselkumab.* *J Health Econ Outcomes Res.* 2020;7(2):123-129.
 35. Ghamrawi RI, Ghiam N, Wu JJ. *Comparison of psoriasis guidelines for use of IL-23 inhibitors in the United States and United Kingdom: a critical appraisal and comprehensive review.* *J Dermatolog Treat.* 2020 Sep 24;1-5.
 36. Thaçi D, Piaserico S, Warren R., Gupta A.K., et al. *Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate to severe psoriasis: pooled analyses of two randomised phase 3 clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 5 years.* Presented at the 29th EADV (European Association of Dermatology and Venereology) Virtual Congress 2020.
 37. Puig, L. *Dose escalation may be effective in patients with psoriasis after treatment failure or suboptimal response, but switching to adalimumab is the most cost-effective measure in different scenarios.* *Br. J. Dermatol.* 2013;168, 674–676.
 38. Reich K, Papp KA, Blauvelt A et al. *Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials.* *Lancet* 2017; 390:276–88.
 39. Chiricozzi A, Saraceno R, Chimenti MS, et al. *Role of IL-23 in the pathogenesis of psoriasis: a novel potential therapeutic target?* *Expert Opin. Ther. Targets* 2014; 18, 513–525.
 40. Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. *Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks.* *Br J Dermatol.* 2020 Mar;182(3):605-617.
 41. Husereau D, Drummond M, Petrou S. *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.* Mar-Apr 2013;16(2):231-50.
 42. Geodemo Istat. *Popolazione residente al 1° Gennaio 2020 per età, sesso e stato civile Italia (maggiore 18 anni).* Disponibile al sito: <http://demo.istat.it/pop2020/index.html>.
 43. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. *Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence.* *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
 44. *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2019.* Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.
 45. *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2016.* Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2017.
 46. *Deliberazione del direttore generale N. 311/DG del 9 aprile 2020. Oggetto: Adesione alle condizioni di fornitura scatu-*

- rite dalla gara espletata dalla Centrale Acquisti regionale n G 02649 DEL 10/03/2020. Regione Lazio.
47. Decreto dirigenziale. Registro dei decreti dei dirigenti della Regione Calabria. N 3285 del 15/3/2019. Oggetto: aggiudicazione procedura negoziata per l'acquisizione della fornitura annuale di farmaci, unici ed esclusivi, occorrenti alle aziende sanitarie e ospedaliere della Regione Calabria.
48. Delibera del direttore generale N 1692 del 27/12/2018. Oggetto: Fornitura urgente specialità medicinale Stelara (p.a. Ustekinumab) farmaco destinato alla distribuzione diretta (classe H), mediante procedura negoziata (TD MEPA) ai sensi dell'art.63 c.2 lett. b) sub 3 e lett.c) del D.Lgs n. 50/2016. CIG 77233061BC. Aggiudicazione.
49. N. 1463 /Reg. D.G. Deliberazione del commissario OGGETTO: UOC Provveditorato Economato e Gestione della Logistica - Affidamento con procedura negoziata informale ex art 63 comma 2 lett b.3 del D.lgs 50/2016 per la fornitura della specialità` medicinale Cosentyx soluzione 2 penne 150 mg-siringhe preriempite (principio attivo Secukinumab). Gara n. TH 205/2019.
50. Determinazione N G17425 del 12/12/2019. Oggetto: Determinazione n. G16017 del 22 novembre 2019 "Procedura negoziata senza previa pubblicazione del bando di gara ai sensi dell'art. 63, comma 2, lettera b) del D.Lgs. 50/2016 per l'acquisizione della fornitura di farmaci occorrenti alle Aziende Sanitarie della Regione Lazio, Regione Abruzzo, Regione Emilia-Romagna e Regione Calabria – Negoziata 17". Provvedimento di aggiudicazione definitiva e autorizzazione esecuzione d'urgenza. Regione Lazio Direzione generale centrale di acquisti.
51. Determinazione N G06120 del 8/05/2019. Oggetto: Provvedimento di aggiudicazione definitiva e autorizzazione esecuzione d'urgenza procedura indetta con determinazione n. G02871 del 14 marzo 2019 "Procedura negoziata senza previa pubblicazione del bando di gara ai sensi dell'art. 63, comma 2, lettera b) del D.Lgs. 50/2016 per l'acquisizione della fornitura di farmaci occorrenti alle Aziende Sanitarie della Regione Lazio– Negoziata 13". Regione Lazio Direzione generale centrale di acquisti.
52. Decreto n. 250 del 06/04/2020 Oggetto: Adesione alle convenzioni denominate ARCA_2018_001.3 e ARCA_2019_001.2 dell'azienda regionale per l'innovazione e gli acquisti (A.R.I.A) per la fornitura di farmaci, emoderivati, mezzi di contrasto, emostatici, viscoelastici e prodotti dietetici e determinazioni conseguenti. Regione Lombardia.
53. ESTARSDAFA02PR04. Fornitura in somministrazione di FARMACI (Specialità Medicinali, Emoderivati, Soluzioni Infusionali, Stupefacenti, Mezzi di Contrasto) occorrenti alle Aziende Sanitarie della Regione Toscana, mediante Sistema Dinamico di Acquisizione (SDA), ai sensi dell'art. 55 del D. Lgs. 50/2016. ESTAR Regione Toscana.
54. Software Tunnel® Compendio farmaceutico Banca Dati Farmadati Italia® ultimo accesso: ottobre 2020.
55. IQVIA 2019.
56. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJK. *Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution*. Postgrad Med J. 2007; 83:251–260.
57. Zagnia E, Colombo D, Fiocchi M, et al. *Pharmaco-utilization of biologic drugs in patients affected by psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in an Italian real-world setting*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020 Oct;20(5):491–497.
58. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. *European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update*. Ann Rheum Dis. 2016; 75:499–510.
59. Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E. et al. *The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy*. BioDrugs. 2014 Jun; 28(3):285–95.
60. Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, Cuyun Carter G, Paczkowski R, Zarotsky V, et al. *Heterogeneity of response to biologic treatment: erspective for psoriasis*. J Invest Dermatol. 2014; 134(1):18–23.
61. Scala E, Megna M, Amerio P, et al. *Patients' demographic and socioeconomic characteristics influence the therapeutic decision-making process in psoriasis*. PLoS ONE 2020; 15(8): e0237267.
62. Feldman SR, Zhao Y, Navaratnam P, et al. *Patterns of medication utilization and costs associated with the use of etanercept, adalimumab, and ustekinumab in the management of moderate-to-severe psoriasis*. J. Manag. Care Spec. Pharm. 2015; 21, 201–20.
63. Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, et al. *Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population*. J Am Acad Dermatol. 2016 Jun; 74(6):1057–1065.e4.
64. Wu EQ, Feldman SR, Chen L, Kaltenboeck A, Yu AP, Gupta

- SR, Laitinen D and Willian MK (2008). *Utilization pattern of etanercept and its cost implications in moderate to severe psoriasis in a managed care population*. *Curr. Med. Res. Opin.* 24, 3493–3501.
65. Guerriero F, Orlando V, Monetti VM, et al. *Biological therapy utilization, switching, and cost among patients with psoriasis: retrospective analysis of administrative databases in Southern Italy*. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017; 9: 741–748.
66. Colombo GL, Altomare GF, Peris K, et al. *Moderate and severe plaque psoriasis: cost-of-illness study in Italy*. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(2) 559–568.
67. Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, et al. *Cost-effectiveness of targeted pharmacotherapy for moderate to severe plaque psoriasis*. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(12):1210–7.
68. Feldman SR, Wu JJ, Rastogi S, et al. *The budget impact of brodalumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis on US commercial health plans*. *J Med Econ.* 2018;21(5):537–41.
69. Mocanu M, Toader MP, Rezus E, Taranu T. *Aspects concerning patient adherence to anti-TNF α therapy in psoriasis: A decade of clinical experience*. *Exp Ther Med.* 2019 Dec;18(6):4987–4992.
70. Murage MJ, Anderson A, Casso D, Oliveria SA, Ojeh CK, Muram TM, Merola JF, Zbrozek A, Araujo AB. *Treatment patterns, adherence, and persistence among psoriasis patients treated with biologics in a real-world setting, overall and by disease severity*. *J Dermatolog Treat.* 2019 Mar;30(2):141-149.
71. Aleshaki JS, Cardwell LA, Muse ME, Feldman SR. *Adherence and resource use among psoriasis patients treated with biologics*. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018 Dec;18(6):609-617.
72. Final appraisal document – *Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis*. NICE, February 2019. Disponibile al sito: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta575/documents/final-appraisal-determination-document>.
73. Wu JJ, Jia X, Zhao Y, Carrico J, Brodtkorb TH, Mendelsohn A, Lowry S, Feldman SR, Armstrong A. *Comparative cost-effectiveness of tildrakizumab and other commonly used treatments for moderate-to-severe psoriasis*. *J Dermatolog Treat.* 2020 Apr 1:1-8.
74. Jia X, Zhao Y, Carrico J, Brodtkorb TH, Mendelsohn AM, Lowry S, Feldman S, Wu JJ, Armstrong AW. *Cost-effectiveness of tildrakizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in the United States*. *J Dermatolog Treat.* 2020 Jun 30:1-9.



makinglife

www.makinglife.it | info@makinglife.it