

VOL 17 / ANNO 2022 / PAG 137-154

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Terapie biologiche e sequenze di trattamento per i
pazienti con psoriasi a placche moderata-grave: un'analisi
farmacoeconomica per il Sistema Sanitario Nazionale italiano



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



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

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

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. 2022

Volume n. 17 / 2022 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.

Terapie biologiche e sequenze di trattamento per i pazienti con psoriasi a placche moderata-grave: un'analisi farmacoeconomica per il Sistema Sanitario Nazionale italiano

S. Di Matteo¹ | A. Cavaliere² | R. Danesi³ | A. D'Arpino⁴ | F.S. Mennini⁵ | A. Mugelli⁶ | M. Pani⁷ | C. Martinotti¹ | G.L. Colombo⁸

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

² Direttore UOC Farmacia Aziendale ASL VT, Regione Lazio e Presidente SIFO

³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

⁴ Direttore Struttura Complessa Farmacia Azienda Ospedaliera di Perugia

⁵ Direttore EEHTA-CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e Presidente SIHTA

⁶ Professore Emerito di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze

⁷ Direttore UOC Farmacia e Logistica Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma

⁸ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

ABSTRACT EN

BACKGROUND

Moderate to severe psoriasis today can be treated with biologics, characterized by good efficacy and safety profile, but also higher prices than traditional therapies. The new treatments have led to the development of economic assessment of different drugs with the same indication, useful both as an indication for doctors during treatment decision-making processes, and for payers and health decision-makers to define, measure and reduce costs and outcomes related to therapies.

MATERIAL AND METHODS

A pharmacoeconomic analysis was conducted to assess the economic implications of different biological treatment sequences. An experts panel was involved to develop and validate the analysis model. The analysis was conducted in the National Health System (SSN) perspective, considering a time horizon of 3 years. The model allowed the choice between different combinations of drug sequences to analyze the best treatment sequence composition. To calculate cost of each therapy, the drug purchase costs were considered (adopting ex-factory price including confidential discounts provided by the Perugia AOP), combined with posology and the annual units administered. The model considered treatment discontinuity and sim-

ABSTRACT ITA

BACKGROUND

La psoriasi da moderata a grave oggi può essere trattata con farmaci biologici, caratterizzati da un buon profilo di efficacia e sicurezza, ma anche da prezzi più elevati rispetto alle terapie tradizionali. I nuovi trattamenti hanno portato allo sviluppo di valutazioni economiche confrontanti l'impatto di diversi farmaci con la stessa indicazione, utili sia per i medici durante i processi decisionali del trattamento, sia per i payers e i decisori sanitari per identificare, misurare e confrontare i costi e gli esiti relativi alle terapie.

MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi farmacoeconomica per valutare le implicazioni economiche legate all'impiego di diverse sequenze di trattamento biologico. Un panel di esperti è stato coinvolto per sviluppare e validare il modello di analisi. L'analisi è stata condotta nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), considerando un orizzonte temporale di 3 anni. Il modello ha consentito la scelta tra diverse combinazioni di sequenze di farmaci per analizzare la composizione della migliore sequenza di trattamento. Per il calcolo del costo di ogni terapia sono stati considerati i costi di acquisto del farmaco (adottando il prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori e negoziali forniti dall'AOP di Perugia), combinati con la

ulated a patient's path of care over a three-year period, beginning with first-line biological therapy. The results were expressed as cost per patient calculated regardless of response to therapy and in relation to the response, using the PASI (Psoriasis Area Severity Index). For the basecase scenario, the comparison of brodalumab use in the second line in the adalimumab-brodalumab-guselkumab-ixekizumab sequence compared to risankizumab and secukinumab was considered and the cost for the respondent patient was defined considering a PASI 90 response at 12-16 weeks. The robustness of the results was assessed through a sensitivity analysis.

RESULTS

The results highlighted the economic benefits of brodalumab use in second line, compared to risankizumab and secukinumab. Selecting the cost per patient, regardless of the response to treatment, brodalumab use in second line after a TNF- α , compared to risankizumab and secukinumab, resulted in savings for the NHS at 3 years, respectively of € 1,222 and € 2,256. The cost per responding patient confirmed the benefit of brodalumab in second line compared to risankizumab and secukinumab highlighting savings for PASI 90 at 12-16 weeks respectively of € 796 and € 3,409 at three years.

DISCUSSION

This study highlighted the benefits of second line brodalumab treatment for moderate to severe psoriasis, resulting in an effective, safe and cost-effective therapeutic option for the Italian NHS. It would be desirable to adopt the model locally in specialized centers to verify the results based on real-world data and to offer a useful support tool for the evaluation of the possible treatment sequences.

posologia e le unità annuali somministrate. Il modello ha considerato la discontinuità del trattamento e ha simulato il percorso di cura di un paziente per un periodo di tre anni, a partire dall'inizio della terapia biologica di prima linea. Il modello ha previsto la possibilità di calcolare il costo per paziente indipendentemente dal grado di risposta alla terapia ed in termini di costo per paziente rispondente al trattamento, attraverso l'utilizzo del PASI (Psoriasis Area Severity Index). In particolare, per lo scenario base, rispetto alle possibili opzioni, è stato considerato il confronto dell'uso di brodalumab in seconda linea nella sequenza adalimumab-brodalumab-guselkumab-ixekizumab rispetto a risankizumab e secukinumab e il costo per il paziente rispondente è stato definito considerando una risposta PASI 90 a 12-16 settimane. La robustezza dei risultati è stata testata tramite un'analisi di sensibilità.

RISULTATI

I risultati hanno evidenziato i benefici economici dell'uso di brodalumab in seconda linea, rispetto a risankizumab e secukinumab, nella sequenza terapeutica considerata. Selezionando il costo per paziente, indipendentemente dalla risposta al trattamento, l'uso di brodalumab in seconda linea dopo un TNF- α , rispetto a risankizumab e secukinumab, ha comportato un risparmio per il SSN a 3 anni, rispettivamente di 1.222 € e 2.256 €. Il costo per paziente rispondente ha confermato il beneficio di brodalumab in seconda linea rispetto a risankizumab e secukinumab evidenziando risparmi per PASI 90 a 12-16 settimane rispettivamente di 796 € e 3.409 € a tre anni.

DISCUSSIONE

Questo studio ha permesso di evidenziare i benefici del trattamento con brodalumab in seconda linea per la psoriasi da moderata a grave, risultando un'opzione terapeutica efficace, sicura ed economicamente vantaggiosa per il SSN italiano. Sarebbe auspicabile adottare il modello localmente in centri specializzati per verificarne i risultati sulla base di dati di real world e offrire uno strumento utile di supporto per la valutazione delle possibili sequenze di trattamento.

INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia infiammatoria della cute di carattere cronico recidivante che si manifesta con lesioni eritemato-squamose localizzate tipicamente sulle superfici estensorie del corpo, a livello di gomiti, ginocchia, regione sacrale e capillizio, anche se ogni distretto cutaneo può esserne interessato.¹ Si tratta di una dermatosi non infettiva, né contagiosa, che può manifestarsi in tutte le fasce di età e in entrambi i sessi, 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 In oltre un terzo dei pazienti psoriasici si manifestano alterazioni distrofiche delle unghie e in una proporzione variabile di soggetti compare una forma di artropatia tipica associata alla psoriasi (artropatia psoriasica).⁵ Sulla base delle evidenze disponibili, la patogenesi di questa dermatosi risulta essere multifattoriale, essendo riconducibile alla componente genetica e immunologica e ad alcuni fattori ambientali, tutti fattori che, nel loro complesso, esercitano un'azione di rilievo nell'insorgenza e decorso della patologia.⁶ Alla base dell'insorgenza si riscontra un'alterata regolazione dell'immunità cellulo-mediata e, nello specifico, dei linfociti T che sono preposti alla difesa dell'organismo. La psoriasi si associa spesso a più comorbilità, oltre alla artropatia, è possibile l'insorgenza di malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie oculari, malattie metaboliche, cardiovascolari, disturbi psicologici e tumore.^{4,7-10} Per tale aspetto, la patologia oggi tende a caratterizzarsi per il suo interessamento non esclusivamente cutaneo, ma sempre più sistemico multiorgano, rendendo evidente l'impatto rilevante sulla salute del paziente. In Italia circa il 3% della popolazione è affetto da psoriasi,^{9,11} la forma più diffusa è quella a placche, costituendo circa l'80-90% dei casi e il 10-20% di questi presenta 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 La misurazione della gravità della patologia avviene mediante specifici indici, il più comune è il PASI (Psoriasis Area Severity Index), secondo cui le lesioni sono

valutate sulla base dell'estensione, intesa come percentuale di superficie corporea interessata, e a caratteristiche specifiche quali eritema, ispessimento e desquamazione.¹⁷ La valutazione del PASI avviene attraverso una scala di valori compresi fra 0 (assenza di lesioni) e 72 (eritrodermia). Un valore PASI <10 indica una forma lieve di psoriasi, un valore PASI ≥10 indica una forma moderata-grave di psoriasi. L'efficacia della terapia somministrata ai pazienti è valutata mediante l'analisi della variazione nel tempo dell'indice PASI rispetto all'inizio del trattamento; 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. Il raggiungimento di un PASI 75 è ritenuto un valido obiettivo terapeutico associato ad un miglioramento clinicamente significativo della patologia. 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.^{18,19} Esistono determinate situazioni cliniche in grado di causare un aggravamento del grado di psoriasi indipendentemente dal valore PASI.²⁰ La scelta della terapia è condotta tenendo in considerazione vari fattori, tra cui la gravità della malattia e, in particolare, nelle forme moderate-gravi è necessario un approccio terapeutico sistemico. In Italia sono approvati per questa 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 i più noti e di comune impiego sono metotrexato, un antimetabolita ad azione immunosoppressiva, ciclosporina, un immunosoppressore, e recentemente il dimetilfumarato, 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 Negli ultimi anni l'armamentario terapeutico per il trattamento della psoriasi da moderata a grave è stato arricchito dall'impiego dei farmaci biologici, il cui numero è molto cresciuto, ampliando le opzioni terapeutiche a disposizione per questi pazienti. Questi farmaci hanno mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza e sono in grado di fornire una terapia mirata verso passaggi chiave nella via patogenetica della malattia.²⁴⁻²⁶ Gli antagonisti del fattore di necrosi tumorale- α (anti TNF- α) rappresentano le prime terapie biologiche approvate per la psoriasi e sono tutt'ora impiegate per la psoriasi a placche cronica da moderata a severa, tra questi si trovano etanercept, infliximab, adalimumab e certolizumab. 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 anticorpi 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. La valutazione del beneficio relativo fra queste terapie è resa difficoltosa dal numero limitato di studi di confronto testa a testa, tuttavia lo sviluppo di revisioni sistematiche e metanalisi ha consentito di approdare ad analisi di confronto indiretto.^{26,31-35} Tra gli inibitori dell'interleu-

china IL-17 brodalumab, un anticorpo monoclonale IgG2 completamente umano, si caratterizza per il nuovo meccanismo d'azione volto a bloccare direttamente la subunità A del recettore dell'IL-17 e di conseguenza le citochine 17 A, F, A/F, E, una delle più importanti famiglie di citochine pro-infiammatorie coinvolte nell'eziopatogenesi della psoriasi, determinando un grado di inibizione più completo rispetto ad altri inibitori. Come diretta conseguenza di questa azione si ha un'attività rapida, i cui effetti sono visibili dalla prima iniezione, con un buon profilo di sicurezza. I risultati di due trial clinici di fase III, AMAGINE-2 e AMAGINE-3, condotti su pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave, hanno dimostrato che brodalumab presenta un profilo di efficacia superiore rispetto a quello di ustekinumab.³⁶ Il farmaco ha permesso di ottenere una risposta rapida e duratura, livelli elevati di cute libera da lesioni e il miglioramento della qualità di vita del paziente. Tali esiti sono inoltre stati confermati da una recente network metanalisi (NMA) che riassume le evidenze di efficacia di studi randomizzati controllati (RCT) a lungo termine (52 settimane) condotti su farmaci sistemici biologici e non biologici nel trattamento di pazienti con psoriasi moderata-grave.³⁷ In particolare, nell'analisi primaria sono stati inclusi 4 RCT riportanti i risultati PASI alla settimana 52 per brodalumab, ustekinumab, secukinumab ed etanercept. Brodalumab è risultato significativamente più efficace dei comparators ed ha mostrato di essere associato a una più alta probabilità di risposta PASI: 30% di probabilità in più di ottenere una clearance completa (PASI 100) a 1 anno rispetto ai pazienti trattati con secukinumab, probabilità di raggiungimento quasi doppia rispetto ai pazienti in trattamento con ustekinumab e oltre tre volte maggiore rispetto a quella dei pazienti in cura con etanercept. Nell'analisi secondaria della NMA, sono stati esaminati ulteriori 13 RCT a 52 settimane in cui sono stati confrontati i risultati della fase di mantenimento per le terapie attive con i risultati della fase di induzione per il placebo. Oltre alle 4 terapie valutate in precedenza, sono state analizzate anche le risposte PASI di adalimumab, apremilast, infliximab e ixekizumab. Tutti i trattamenti

si sono dimostrati significativamente più efficaci rispetto al placebo. I risultati sono apparsi coerenti con l'analisi primaria: brodalumab è risultato il trattamento più efficace, seguito da ixekizumab e secukinumab e a seguire da ustekinumab, infliximab e adalimumab. Etanercept e apremilast hanno mostrato i dati di efficacia inferiore a lungo termine. Grazie allo sviluppo di revisioni di letteratura e metanalisi, oggi, è possibile porre a confronto le caratteristiche di efficacia e sicurezza dei farmaci al fine di analizzare le differenze, le possibili applicazioni e individuare nuovi trattamenti di elezione nella terapia di pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave.³⁷ A questi aspetti si aggiunge, tuttavia, la necessità di coniugare l'efficacia clinica dei farmaci con la sostenibilità economica degli stessi e in tal senso sono fondamentali le valutazioni economiche confrontanti l'impatto di diversi trattamenti con stessa indicazione, utili sia per i clinici durante i processi decisionali di trattamento, sia per i payers e decisori sanitari per identificare, misurare e comparare i costi e i risultati associati alle terapie in analisi.

Sulla base di tali premesse è stata condotta un'analisi farmacoeconomica volta a considerare le implicazioni economiche derivate dall'adozione di differenti sequenze di trattamento fra quelle possibili e il relativo impatto sulla spesa farmaceutica. Lo sviluppo dell'analisi ha previsto il coinvolgimento di un panel di esperti che hanno contribuito alla creazione e validazione del modello di analisi creato ponendo a disposizione la propria esperienza e conoscenza per supportare lo studio. L'analisi è stata impostata sulla base di dati provenienti dalla letteratura, tuttavia, al fine di valutare il reale impatto dell'impiego delle diverse sequenze di trattamenti nella pratica clinica, è auspicabile che lo strumento di valutazione venga adottato sul territorio, consentendo anche l'ottimizzazione e personalizzazione dello stesso ai differenti contesti e il calcolo del costo complessivo dei trattamenti con le diverse opzioni farmacologiche e combinazioni.

MATERIALI E METODI

Con l'obiettivo di stimare le conseguenze finanziarie connesse all'impiego delle terapie biologiche oggi a disposizione e, nello specifico, alla scelta fra le possibili combinazioni di sequenze terapeutiche per i pazienti con psoriasi da moderata a grave, è stata condotta un'analisi farmacoeconomica 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).³⁸ La prospettiva adottata è stata quella del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano, considerando un orizzonte temporale di analisi fino a 3 anni.

DISEGNO DELLO STUDIO

Il modello sviluppato ha consentito di confrontare i possibili costi farmaceutici relativi al trattamento di un paziente con psoriasi da moderata a grave in Italia, considerando la possibilità di scelta fra differenti combinazioni di sequenze di farmaci biologici. Nello specifico, il modello si propone di analizzare la composizione della sequenza di trattamento migliore dal punto di vista farmacoeconomico. Lo strumento creato per l'analisi ha previsto la possibilità per tutti i pazienti di passare ad una successiva linea di trattamento e il cambio di terapia è stato guidato dal tasso di interruzione. Il tasso di interruzione è il risultato di una mancata risposta, perdita di efficacia ed eventi avversi. È stata definita la possibilità di distinguere i pazienti in rispondenti e non rispondenti tramite l'impiego dell'indice PASI (Psoriasis Area Severity Index). Il modello ha consentito di estrarre i risultati esprimendoli come costo per paziente indipendentemente dal grado di risposta alla terapia e come costo per paziente rispondente al trattamento. I costi sono stati calcolati per ogni paziente sulla base dei medicinali assunti e della durata del trattamento per ogni prodotto impiegato durante i cicli di terapia. Sono stati considerati i soli costi dei farmaci, non sono stati inclusi nell'analisi i costi connessi a somministrazione, monitoraggio o eventi avversi. Ogni periodo di terapia considerato nell'analisi è composto da cicli, ciascuno di

quattro settimane, per un totale di 13 cicli all'anno. È stato sviluppato un modello flessibile, con dati di input facilmente aggiornabili, aspetto rilevante per lo specifico mercato in analisi, consentendo di condurre differenti simulazioni, ipotizzando variazioni del numero di pazienti adottati per la definizione dello scenario base, dell'orizzonte temporale, del costo per rispondente/paziente, ecc. Il modello ha previsto la possibilità di considerare e confrontare diverse sequenze di trattamento con farmaci biologici attualmente sul mercato. I trattamenti biologici indicati per i pazienti con psoriasi a placche moderata-grave inseriti nel modello sono: inibitori del TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab e certolizumab), anticorpi monoclonali inibitori dell'IL-23 (guselkumab, risankizumab e tildrakizumab), l'inibitore dell'IL-12/23 (ustekinumab) e inibitori dell'IL-17 (brodalumab, ixekizumab e secukinumab). Il modello ha previsto l'inserimento dei costi dei farmaci biosimilari per i prodotti originator che dispongono di questa alternativa in commercio. Nel modello una sequenza di trattamento consiste in quattro differenti linee di trattamento con farmaci biologici che rappresentano il percorso di cura per una determinata popolazione di pazienti. Impostando una sequenza di trattamento di base e due sequenze di trattamento di confronto, il modello consente di paragonare più percorsi di cura. Il modello ha quindi simulato il percorso di cura di un paziente nell'arco di tre anni, a partire dall'avvio della terapia biologica. È stata applicata una struttura ad albero decisionale con cicli di trattamento di quattro settimane ciascuno, presupponendo che i pazienti abbandonassero gradualmente i trattamenti biologici per passare alla terapia successiva sulla base dei tassi di interruzione del trattamento; tale percorso ha implicato che dopo ogni ciclo un paziente potesse continuare il trattamento o passare alla successiva linea di trattamento. Questo percorso è presentato graficamente in Figura 1 dove è riportata un'illustrazione semplificata di una possibile sequenza.

Nel modello l'interruzione del trattamento è stata definita da una curva di sopravvivenza del farmaco. I tassi di discontinuità sono stati tratti da dati recenti di letteratura real-world sulla drug survival degli anti IL-

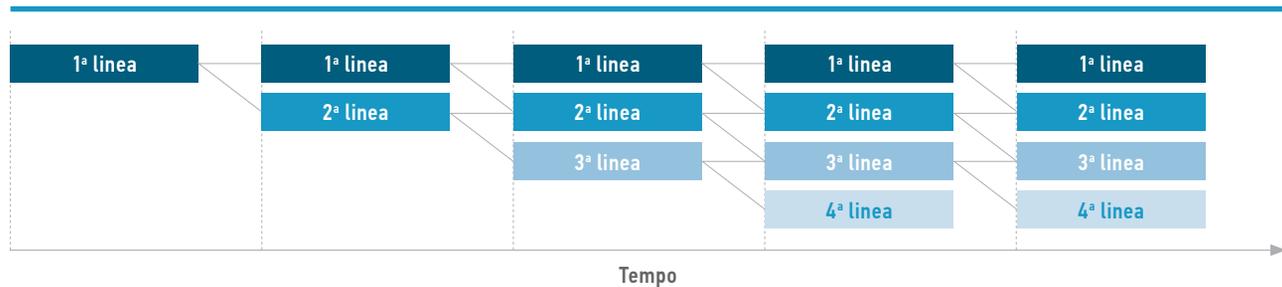
12/13 e anti-TNF α per la gestione della psoriasi valutata mediante la curva di sopravvivenza Kaplan-Meier e la regressione di Cox.³⁹ Tale fonte corrisponde ad un aggiornamento di un precedente studio e si basa su un registro (DERMBIO) che raccoglie i dati di tutti i pazienti danesi in trattamento con farmaci biologici dal 2009 al 2019. In mancanza di dati di discontinuità per la singola molecola è stato applicato il valore dei prodotti con lo stesso meccanismo di azione. Per evitare la possibilità che nelle simulazioni i pazienti abbandonassero la cura, nel modello la quota di interruzione del trattamento di quarta linea è stata considerata pari a zero. L'effetto dei farmaci biologici spesso è osservabile dopo un determinato lasso temporale, per questa ragione viene frequentemente utilizzato un periodo di valutazione. Durante questo periodo si presuppone che i pazienti non interrompano il trattamento, poiché l'effetto completo dello stesso non è ancora stato ottenuto. I pazienti che, invece, non hanno risposto adeguatamente lasciano il trattamento dopo il periodo di valutazione. Per tale motivo, dopo il periodo di valutazione si verifica un tasso di interruzione maggiore. Nel modello è stato inserito un tasso di interruzione per ogni farmaco biologico per i periodi di valutazione e trattamento. Inoltre, il modello consente di selezionare il risultato in termini di risposta alla terapia scegliendo fra diverse misure PASI: PASI 75, PASI 90 e PASI 100 sia a 12-16 settimane che a 52 settimane. Sulla base dei dati di input inseriti lo strumento modellizzato consente di fornire come output finali, per sequenza di trattamento, il costo stimato annuo e il costo cumulato annuo, rispettivamente per paziente e per paziente rispondente. Per quanto concerne la risposta al trattamento, nello specifico, per lo scenario base di analisi considerato, fra le alternative possibili, è stato scelto il costo riferito a una risposta PASI 90 a 12-16 settimane, in considerazione di evidenze aggiornate per questo valore.⁴⁰

POPOLAZIONE TARGET

La popolazione target dell'analisi è costituita da pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave candidati a una terapia sistemica con farmaci biologici. I

FIGURA 1

Illustrazione semplificata di una sequenza di trattamento



risultati dell'analisi riferiti alle diverse sequenze di trattamento sono espressi come costo annuo per paziente e come costo per paziente rispondente riferito a una risposta PASI 90 a 12-16 settimane.

FARMACI IN ESAME

Il modello ha preso in considerazione i seguenti trattamenti biologici indicati per i pazienti con psoriasi a placche moderata-grave: inibitori del TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab e certolizumab), anticorpi monoclonali inibitori dell'IL-23 (guselkumab, risankizumab e tildrakizumab), l'inibitore dell'IL-12/23 (ustekinumab) e inibitori dell'IL-17 (brodalumab, ixekizumab e secukinumab). 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.

COSTO DEI FARMACI IN ESAME

Nel modello i costi sono stati calcolati sulla base del prezzo del farmaco e della durata del trattamento per ogni prodotto durante ciascuna sequenza. Esiste una distinzione tra dosi di induzione e di mantenimento. L'induzione è caratterizzata da un periodo di tempo dove la frequenza o la dose del trattamento sono più elevate, per cui questa fase si distingue per costi maggiori. Tutti i pazienti necessitano di un periodo di induzione quando iniziano il trattamento, pazienti che vanno incontro a un cambio di terapia necessitano di conseguenza di un nuovo periodo di induzione. Per definire il costo dei farmaci sono stati adottati i prezzi ex-factory al netto degli sconti

obbligatori e negoziali forniti dalla Farmacia dell'Azienda Ospedaliera di Perugia. Il modello ha considerato i soli costi relativi all'acquisto dei farmaci, mentre non sono stati inclusi dati di costo relativi alla somministrazione, dispensazione e ad eventuali altri costi assistenziali, quali quelli di gestione di eventi avversi, complicanze e di monitoraggio. In Tabella 1 sono riportate le informazioni relative ai farmaci in analisi. Nello specifico, sono espressi: il dosaggio e numero di fiale per confezione, il prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge e negoziali ricavati da gare pubbliche,⁴¹ e il costo per paziente riferito al primo e al secondo anno di terapia in considerazione dei periodi di induzione e mantenimento. 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'orizzonte temporale in analisi.

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. È stata ipotizzata una variazione del $\pm 20\%$ del prezzo ex-factory netto dei farmaci, del parametro di efficacia e del tasso di discontinuità. Inoltre, per quanto riguarda l'efficacia, rispetto al PASI 90 a 12-16 settimane adottato nello scenario principale di risposta per paziente rispondente è stato valutato l'effetto di altre misure di valutazione.

TABELLA 1

Dati input di prezzo per i farmaci in analisi

Trattamento	Dimensione Fiala (mg)	Dimensione confezione	Prezzo confezione (€) Iva esclusa	Primo anno (€)	Secondo anno (€)
Infliximab	100	1	72,00	2.399	2.099
Etanercept	50	4	198,38	2.579	2.579
Adalimumab	40	1	89,60	2.509	2.330
Ustekinumab	45	1	2027,53	10.138	10.138
Secukinumab	150	2	862,34	13.797	11.210
Ixekizumab	80	3	1519,05	12.912	9.874
Brodalumab	210	2	773,68	10.445	10.058
Guselkumab	100	1	1237,79	8.665	8.665
Tildrakizumab	100	1	2026,98	10.135	10.135
Risankizumab	75	2	2325,58	11.628	11.628
Certolizumab	200	2	683,05	9.904	8.880

RISULTATI

L'analisi sviluppata considerando pazienti con psoriasi moderata-grave in trattamento con i farmaci biologici secondo la sequenza base proposta per lo studio, visibile in Tabella 2, ha consentito di evidenziare i benefici economici di questa scelta terapeutica per il SSN rispetto alle due sequenze alternative, nell'orizzonte temporale di 3 anni, prendendo in considerazione il solo impatto della spesa farmaceutica.

In Tabella 3 sono riportati i risultati riferiti al costo annuo stimato per il trattamento di un paziente, per sequenza di trattamento e farmaco, indipendentemente dal grado di risposta.

Nell'arco di 3 anni di studio è evidente come la sequenza di base risulti essere in tutti i periodi temporali quella caratterizzata dall'impatto economico più favorevole rispetto alle sequenze di confronto. Lungo l'orizzonte temporale si osserva un costo annuo crescente determinato dalla necessità di intraprendere un nuovo percorso terapeutico con relativi nuovi costi di induzione.

Il risparmio totale annuo per paziente generato dalla sequenza di base (brodalumab in seconda linea), rispettivamente rispetto alla sequenza 1 (risankizumab in seconda linea) e alla sequenza 2 (secukinumab in seconda linea) è rappresentato graficamente in Figura 2.

Per meglio comprendere il risparmio economico complessivamente generato nell'arco dei 3 anni di analisi dalla sequenza base rispetto alle altre due ipotizzate sono stati calcolati i costi e risparmi cumulativi per paziente come visibile in Tabella 4 e Figura 3.

Il modello ha consentito inoltre di osservare gli effetti economici associati all'efficacia delle terapie. Prendendo in considerazione un raggiungimento di PASI 90 a 12-16 settimane anche in questo caso la sequenza di base è risultata un'opzione terapeutica economicamente vantaggiosa rispetto alle sequenze 1 e 2, apportando importanti risparmi come visibile in Tabella 5 e Figura 4 per quanto riguarda il costo annuo per paziente e in Tabella 6 e Figura 5 per lo scenario di costi cumulativi.

I risultati dell'analisi di impatto sul budget evidenziano

TABELLA 2

Sequenze di trattamento a confronto nello studio

Sequenza base	Sequenza 1	Sequenza 2
1° linea: Adalimumab	1° linea: Adalimumab	1° linea: Adalimumab
2° linea: Brodalumab	2° linea: Risankizumab	2° linea: Secukinumab
3° linea: Guselkumab	3° linea: Guselkumab	3° linea: Guselkumab
4° linea: Ixekizumab	4° linea: Ixekizumab	4° linea: Ixekizumab

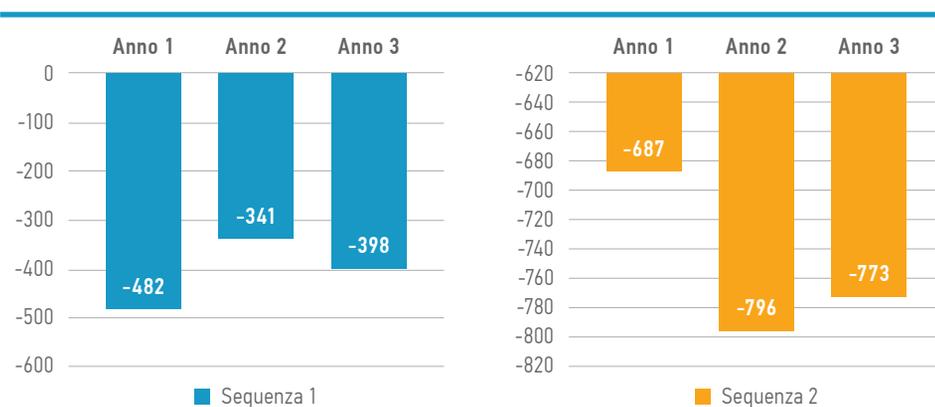
TABELLA 3

Costo annuale stimato per il trattamento di un paziente con psoriasi moderata-grave, per sequenza di trattamento e farmaco, €

Anno	Sequenza	1° linea	2° linea	3° linea	4° linea	Costo totale
Anno 1	Sequenza di base	2.228	1.253	66	1	3.548
	Sequenza 1	2.228	1.752	49	1	4.029
	Sequenza 2	2.228	1.942	63	1	4.234
Anno 2	Sequenza di base	1.477	3.121	549	75	5.222
	Sequenza 1	1.477	3.617	413	56	5.564
	Sequenza 2	1.477	3.941	528	72	6.019
Anno 3	Sequenza di base	1.079	3.883	1.171	297	6.429
	Sequenza 1	1.079	4.620	904	225	6.828
	Sequenza 2	1.079	4.707	1.131	286	7.202

FIGURA 2

Risparmi totali annui per paziente comparati alla sequenza di trattamento di base, €



il vantaggio economico ottenibile dall'impiego della sequenza base rispetto alle altre sequenze di trattamento confrontate nello studio, mostrando come l'impiego di brodalumab in seconda linea possa risultare più vantaggioso rispetto sia a risankizumab che secukinumab. La robustezza dei risultati dello studio è stata dimostrata dagli esiti dell'analisi di sensibilità sviluppata. In tutti gli scenari univariati proposti è stato confermato il risparmio generato dall'adozione della sequenza base rispetto alle due di confronto adottate per lo studio, Figura 6. Nello specifico in Figura 6 sono riportate le variazioni di spesa generate dal confronto fra la sequenza base e le due alternative, considerando scenari diversi rispetto a quello adottato per la descrizione dei risultati del caso base. L'analisi di sensibilità ha considerato come indicatore di riferimento, rispetto al quale sono stati confrontati gli esiti nei vari scenari, il valore relativo al risparmio cumulato per paziente ottenibile tramite impiego della sequenza di trattamento di base.

DISCUSSIONE

La presente analisi si è proposta di stimare l'impatto economico dell'impiego di diverse sequenze di trattamento per 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'impiego di brodalumab in seconda linea dopo la somministrazione di un anti TNFα (adalimumab) rispetto agli altri farmaci biologici adottati nelle due sequenze di confronto, rispettivamente rispetto a risankizumab e a secukinumab. Rispetto a queste, la sequenza di base ha consentito di ottenere risparmi per paziente a 3 anni per il SSN pari rispettivamente a 1.222 € e 2.256 € selezionando il costo per paziente indipendentemente dalla risposta al trattamento. L'analisi del costo per paziente rispondente ha confermato il beneficio dell'impiego della sequen-

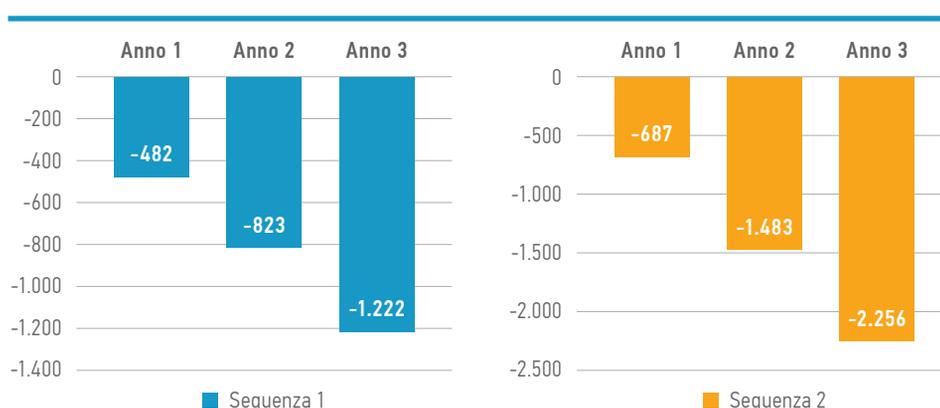
TABELLA 4

Costi cumulativi per il trattamento di un paziente con psoriasi moderata-grave, per sequenza di trattamento e farmaco, €

Anno	Sequenza	1° linea	2° linea	3° linea	4° linea	Costo totale
Anno 1	Sequenza di base	2.228	1.253	66	1	3.548
	Sequenza 1	2.228	1.752	49	1	4.029
	Sequenza 2	2.228	1.942	63	1	4.234
Anno 2	Sequenza di base	3.705	4.374	615	76	8.770
	Sequenza 1	3.705	5.370	462	57	9.593
	Sequenza 2	3.705	5.883	591	73	10.253
Anno 3	Sequenza di base	4.784	8.256	1.787	373	15.199
	Sequenza 1	4.784	9.989	1.366	282	16.421
	Sequenza 2	4.784	10.590	1.722	359	17.455

FIGURA 3

Risparmi cumulati per paziente comparati alla sequenza di trattamento di base, €



za di base rispetto alle due di confronto, evidenziando risparmi per valori di PASI 90 a 12-16 settimane, rispettivamente pari a 796 € e 3.409 € rispetto alla sequenza con risankizumab e secukinumab a tre anni. Negli ultimi decenni, l'avvento di farmaci biologici, caratterizzati da un buon profilo di efficacia e tollerabilità, ha definito nuovi paradigmi di trattamento, rivoluzionando la gestione di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche immuno-mediate comportanti un significativo impatto in termini di manifestazioni cliniche gravi, presenza di comorbidità e peggioramento della qualità di vita.^{42,43} 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.^{19,26,31-34,37,44,45} Una criticità connessa a questo tipo di trattamento, tuttavia, si riscontra nella notevole etero-

geneità nel grado di risposta e di persistenza della stessa nel tempo.^{46,47} 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 comporta un necessario aumento della dose, determinando come esito un aumento dei costi del trattamento annuale.⁴⁸⁻⁵¹ Inoltre, il cambio di terapia per inefficacia o intolleranza può comportare 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.⁵² 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, oltre alla spesa relativa a visite di controllo e test diagnostici. È bene non trascurare questi aspetti, dato l'elevato costo di acquisto per unità dei farmaci biologici e l'elevato costo com-

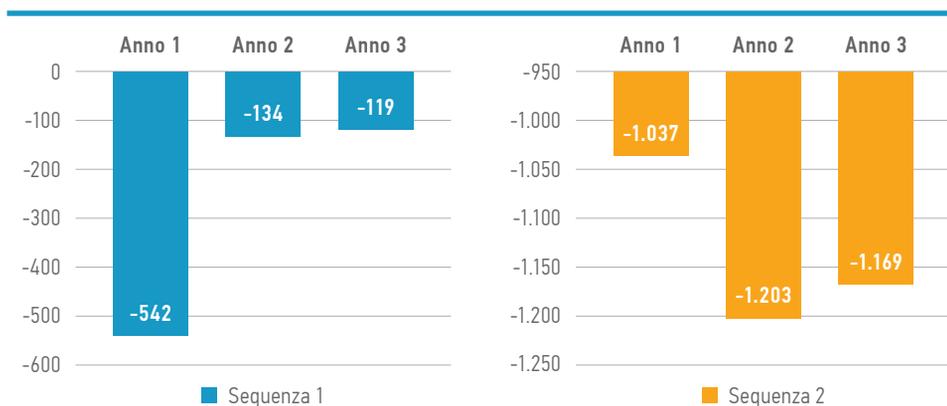
TABELLA 5

Costo annuale stimato per il trattamento di un paziente con psoriasi moderata-grave, per sequenza di trattamento e farmaco, € (scenario PASI 90 a 12-16 settimane)

Anno	Sequenza	1° linea	2° linea	3° linea	4° linea	Costo totale
Anno 1	Sequenza di base	6.690	1.893	100	1	8.683
	Sequenza 1	6.690	2.461	74	1	9.225
	Sequenza 2	6.690	2.934	96	1	9.721
Anno 2	Sequenza di base	4.436	4.714	829	106	10.085
	Sequenza 1	4.436	5.080	624	79	10.220
	Sequenza 2	4.436	5.953	798	101	11.289
Anno 3	Sequenza di base	3.239	5.865	1.770	417	11.290
	Sequenza 1	3.239	6.488	1.366	316	11.410
	Sequenza 2	3.239	7.110	1.709	401	12.459

FIGURA 4

Risparmi totali annui comparati alla sequenza di trattamento di base, €



plessivo associato alla patologia.⁵³ Alla luce di queste considerazioni, il presente studio si è proposto di valutare l'impatto economico di diverse sequenze di trattamento. 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, monitoraggio, 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 un esempio di reale spesa sostenuta dalle strutture sanitarie, data la presenza di sconti addizionali rilevanti concordati con l'azienda rispetto al costo ex-factory lordo. Dalle specifiche aggiudicazioni regionali in corso di validità, sono stati ricavati i prezzi unitari dei farmaci. La scelta di adottare i prezzi ex-factory al netto degli sconti obbligatori e negoziali da aggiudicazione di gara, anziché i prezzi 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 più favorevole. Ad oggi sono disponibili vari farmaci biologici registrati per la medesima indicazione clinica, caratterizzati da un buon profilo di efficacia e sicurezza, che tuttavia si distinguono per meccanismo di azione, modalità di somministrazione, schemi terapeutici e costo di acquisto. La terapia con questi farmaci spesso richiede l'adozione di sequenze differenti di trattamenti che definiscono il percorso di cura del paziente; tuttavia, la scelta fra questi non è de-

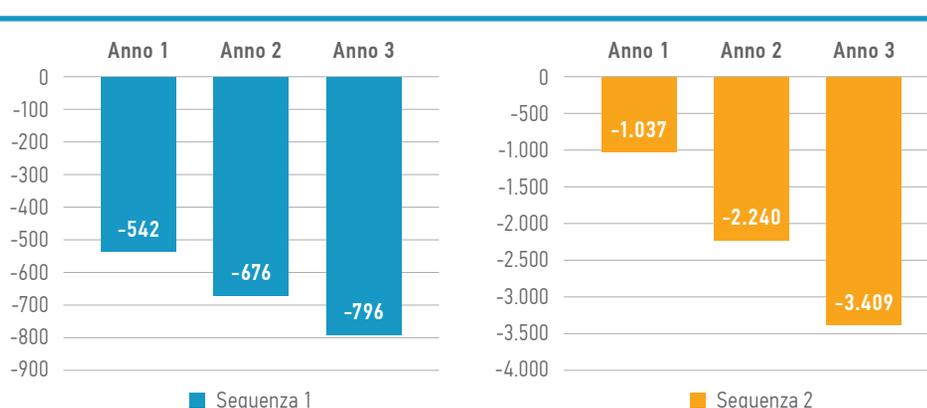
TABELLA 6

Costi cumulati per il trattamento di un paziente, per sequenza di trattamento e farmaco, € (scenario PASI 90 a 12-16 settimane)

Anno	Sequenza	1° linea	2° linea	3° linea	4° linea	Costo totale
Anno 1	Sequenza di base	6.690	1.893	100	1	8.683
	Sequenza 1	6.690	2.461	74	1	9.225
	Sequenza 2	6.690	2.934	96	1	9.721
Anno 2	Sequenza di base	11.126	6.607	929	107	18.769
	Sequenza 1	11.126	7.542	698	80	19.445
	Sequenza 2	11.126	8.887	893	103	21.009
Anno 3	Sequenza di base	14.365	12.472	2.699	524	30.059
	Sequenza 1	14.365	14.030	2.064	396	30.855
	Sequenza 2	14.365	15.998	2.602	504	33.469

FIGURA 5

Risparmi cumulati comparati alla sequenza di trattamento di base, € (scenario PASI 90 a 12-16 settimane)

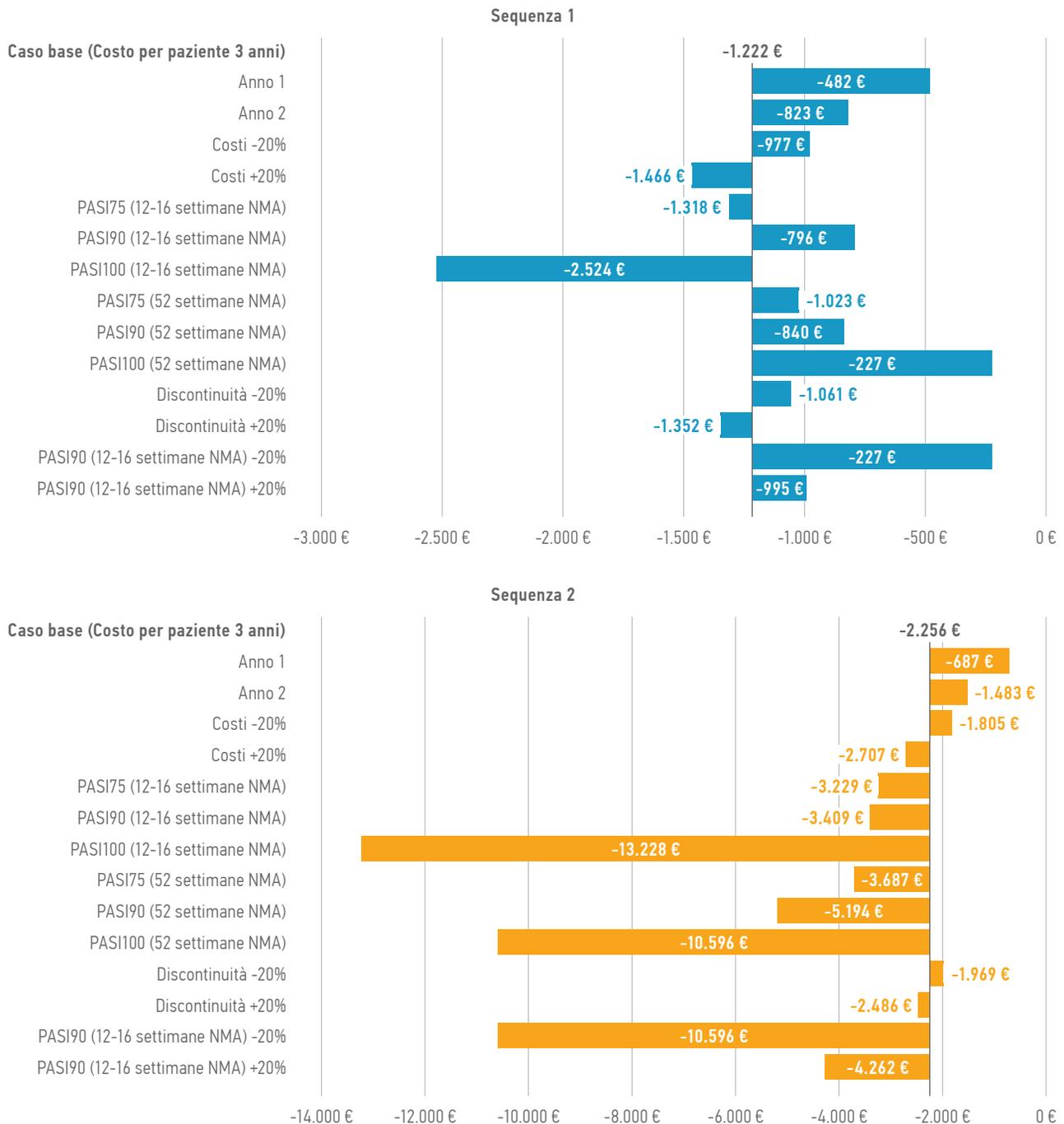


finita; i clinici possono optare per varie soluzioni terapeutiche, a seconda delle caratteristiche del paziente, ma è da considerare in questo contesto anche il tema della sostenibilità economica per il SSN e dell’appropriatezza della cura. In tal senso la disponibilità di strumenti in grado di sostenere i clinici e i payer nella valutazione delle terapie e nella scelta fra trattamenti assume una rilevanza notevole. I modelli ad oggi adottati in economia sanitaria nell’ambito della ricerca sulla psoriasi, spesso non considerano l’impatto dei percorsi di cura e della scelta di diverse sequenze come opzioni di trattamento.⁵⁴⁻⁵⁶ Fra gli studi rintracciati in letteratura che hanno considerato l’impatto di questi, vi è un’analisi di costo efficacia condotta per il Regno Unito che ha valutato gli effetti dell’impiego di ixekizumab rispetto a secukinumab in prima linea, confrontando le seguenti sequenze di trattamento: ixekizumab – ustekinumab – infliximab – miglior terapia di supporto (BSC) vs secukinumab – ustekinumab – infliximab – BSC; tale studio ha

evidenziato un lieve vantaggio a favore del trattamento con ixekizumab in termini economici e di anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) rispetto alla sequenza con secukinumab.⁵⁷ Un altro studio ha sviluppato un’analisi di costo-utilità sulla base di dati di real world raccolti per dieci anni in un registro olandese.⁵⁸ Lo studio ha confrontato sei diverse linee consecutive di trattamenti biologici (adalimumab, etanercept e ustekinumab), non evidenziando differenze significative in termini di rapporto costo-efficacia. Solo in una recentissima pubblicazione, tuttavia, sono state confrontate sequenze contenenti sia farmaci biologici di uso consolidato nella psoriasi (TNF-α) che farmaci più innovativi (IL-12/23, IL-17s and IL23s).⁵⁹ Lo studio ha considerato i principali farmaci biologici adottati per la terapia della psoriasi di grado da moderato a severo e analizzato 840 diverse combinazioni di sequenze. I risultati dello studio evidenziano come la definizione di un modello di terapia sequenziale possa migliorare l’efficienza nel tratta-

FIGURA 6

Risultati dell'analisi di sensibilità



mento della psoriasi e, in particolare, l'impiego di brodalumab in prima linea, seguito da risankizumab, guselkumab e ixekizumab, corrisponda alla sequenza di trattamento più conveniente per la Spagna. In modo analogo a quanto analizzato per il contesto spagnolo, il presente studio, condotto per l'Italia ha valutato l'im-

patto economico di diverse combinazioni di sequenze al fine di evidenziare quella con il migliore profilo in termini di costo e costo efficacia nella prospettiva del SSN italiano. Il modello economico sviluppato costituisce uno strumento utile per guidare la scelta fra le varie opzioni di trattamento a disposizione, offrendo applicazio-

ni modulabili sulla base delle esigenze dei clinici e dei decisori e interessanti risultati qualora fossero sfruttate sul territorio presso centri specialistici. Il modello di calcolo è stato definito e validato tramite il coinvolgimento nel progetto di un panel di esperti che hanno messo a disposizione, in occasione di specifici board, la propria esperienza e conoscenze per ottimizzare lo strumento, riconoscendone il potenziale a supporto della pratica clinica nella gestione delle risorse. La prospettiva predominante individuata per lo strumento è stata quella del costo-terapia, intesa come la possibilità di conoscere il potenziale impatto economico, in un dato intervallo temporale, delle terapie a seguito della definizione della sequenza di trattamento scelta dal medico. I clinici ed esperti hanno apprezzato la flessibilità dello strumento che consente un'ampia variabilità di scelta, non solo fra i possibili trattamenti, ma anche fra differenti misure dell'efficacia dei trattamenti mediante valori di PASI, consentendo una valutazione non fondata solo su criteri di costo di acquisto. Il modello ha previsto l'inserimento sia di farmaci a brevetto scaduto che di farmaci innovativi. Questo, in linea teorica, consente di calibrare le sequenze in base anche ad una valutazione di costo delle terapie: da quelle a minor impatto economico (farmaci a brevetto scaduto e più consolidati in pratica clinica) a farmaci con maggiore costo. Per i farmaci richiedenti una variazione del dosaggio dipendente dal peso del paziente è stata riconosciuta l'importanza di considerare un costo medio, riferito ad un paziente con peso di 80 kg; inoltre è stata sottolineata l'importanza di riconoscere il costo aggiuntivo della fase di induzione per i trattamenti che la prevedono. In termini di costo di acquisto, è stata validata la scelta del prezzo da gara, come sopra motivato, ed è stato evidenziato il possibile beneficio derivato dalla possibilità di personalizzare la scontistica all'interno del modello, data la possibile presenza di accordi negoziali fra l'azienda sanitaria e la ditta produttrice o di note di credito. Un modello di calcolo che consenta l'inserimento di questo tipo di informazioni, a detta degli esperti, potrebbe essere utile per ipotizzare la numerica di pazienti potenzialmente trattabili con un dato far-

maco o sequenza, in un orizzonte temporale variabile, funzionale, in particolare alla direzione sanitaria e alla farmacia, per la definizione del budget da attribuire all'unità operativa. Dal confronto fra esperti è emersa l'importanza di considerare il tasso di discontinuità connesso alle terapie, in quanto fornisce un'informazione immediata sul mantenimento delle stesse e costituisce un parametro legato all'efficacia, tollerabilità ed aderenza alla terapia. Nella definizione degli input principali per il modello, è stato preferito l'inserimento del tasso di discontinuità rispetto alla valutazione del grado di aderenza, in quanto quest'ultimo include per sua natura altre variabili quali la presenza di politerapie, l'età e le caratteristiche cognitive del paziente, il suo coinvolgimento o la semplice dimenticanza. Il confronto fra le tre sequenze scelte per questa analisi ha consentito di evidenziare, nello specifico, il beneficio dell'impiego di brodalumab in seconda linea, ma il modello offre la possibilità di testare ulteriori sequenze di trattamenti nel percorso di cura. Il modello è stato creato adottando quali fonti di riferimento dati provenienti dalla letteratura, quando disponibile; in assenza di dati sono state fatte le assunzioni più ragionevoli. La valutazione dell'impatto economico delle sequenze di trattamento a lungo termine sulla base di dati di letteratura costituisce un limite e lascia lo spazio a future valutazioni su dati di reale pratica provenienti dal territorio nazionale. In definitiva, il modello sviluppato è in grado di fornire indicazioni basate su tassi standard riportati in letteratura, ma potrà essere implementato e ottimizzato mediante la sua applicazione e diffusione sul territorio, nonché personalizzazione ai contesti locali, consentendo l'inserimento di dati aggiornati provenienti dai vari centri, migliorando il suo potere descrittivo e procurando a sua volta una raccolta base di dati utile anche per future analisi ed evidenze. Gli esperti hanno convenuto sulla possibilità fornita dallo strumento di procurare una maggiore contezza dell'impatto della scelta del percorso di cura, non solo dal punto di vista della sequenza di trattamento e della relativa risposta clinica, ma anche dei costi e appropriatezza. Sarebbe auspicabile un impiego sul territorio di questo modello

mediante il coinvolgimento di strutture sanitarie locali selezionate a cui affidare la compilazione di schede dati di input con cui popolare i fogli di calcolo. Dalla raccolta ed elaborazione di queste survey sarebbero estraibili i dati relativi agli afferenti alla struttura suddivisi in sottogruppi a seconda della sequenza terapeutica adottata per lo specifico paziente durante il percorso di cura. L'adozione sul territorio dello strumento consentirebbe, quindi, di ovviare al limite dell'inserimento di assunzioni, implementando lo strumento con dati provenienti dalla reale pratica clinica italiana. In particolare, sarebbe interessante analizzare il tema della discontinuità terapeutica e dell'efficacia a lungo termine delle terapie e stimare i potenziali costi per paziente e le variazioni di costo tra i differenti percorsi di cura. Dati gli ingenti costi delle terapie biologiche, l'analisi degli effetti a lungo termine del mantenimento delle terapie è fondamentale, ed occorre adottare scelte terapeutiche in grado di consentire un'efficacia sostenuta nel tempo, insieme alla minimizzazione degli effetti collaterali e dei problemi associati alla somministrazione. La psoriasi, in quanto patologia cronica, del resto, richiede un trattamento protratto. I dati sul mantenimento di risposte cliniche e sicurezza a lungo termine sono necessari per tutte le opzioni di trattamento e, in particolare, per i nuovi agenti biologici. È opportuno sottolineare che lo strumento di analisi creato per lo studio, non è stato pensato per indirizzare la prescrizione terapeutica, che resta nelle mani del clinico e della sua esperienza, ma per fornire ai clinici e agli altri attori coinvolti nel processo di gestione delle risorse sanitarie, informazioni utili a governare l'uso delle stesse in relazione ai dati di efficacia. Lo strumento predisposto, di semplice utilizzo e in grado di fornire output immediati, si configura come un mezzo adottabile in modo trasversale dalle diverse figure sanitarie coinvolte, che potrà essere condiviso, ad esempio, tra farmacista ospedaliero e clinico: da un lato il clinico potrà valutare la durata in trattamento e conoscere la sequenza ipotetica in relazione ai costi per la struttura, dall'altro il farmacista potrà conoscere e

valutare l'impatto della scelta terapeutica sui costi, valutando eventuali fasce di scontistica applicabili. A questo scopo, nello sviluppo del modello è stato previsto l'inserimento di campi che consentano di personalizzare la scelta del percorso di cura e il prezzo di acquisto dei farmaci in funzione degli specifici contesti territoriali, con possibile introduzione di un campo note in cui specificare la tipologia di scontistica concordata sul territorio. Il modello non ha considerato costi indiretti, sebbene si abbia a che fare con una patologia dall'importante impatto sociale e in occasione di dialogo fra gli esperti sia emersa l'importanza di considerare in futuro anche l'effetto esercitato in termini di giornate di lavoro perse, adottando quale indicatore di impatto sulla qualità di vita la registrazione del numero di giorni impiegati annualmente per l'erogazione del farmaco. In definitiva, la presente analisi rappresenta il primo studio condotto in Italia finalizzato a valutare l'impatto economico di diverse scelte terapeutiche per la gestione della psoriasi da moderata a grave, tenendo in considerazione i dati di discontinuità a lungo termine provenienti dalla letteratura internazionale, i costi di acquisto dei prodotti nella prospettiva SSN e i valori di PASI riportati per i vari trattamenti. I risultati dello studio hanno consentito di evidenziare i benefici del trattamento con brodalumab in seconda linea, che si delinea come un'opzione terapeutica efficace, sicura ed economicamente vantaggiosa per il SSN italiano. 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 grazie all'applicazione sul territorio dello strumento adottato per questo studio, consentendo una validazione dello stesso.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata sviluppata con il contributo economico incondizionato di Leo Pharma.

BIBLIOGRAFIA

1. Rendon A, et al. *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, et al. *Psoriasis*. Lancet 2015 Sep 5;386(9997):983-94.
5. Prey S, 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():31-5.
6. Chandran V, et al. *Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis*. J Autoimmun. 2010 May;34(3): J314-21.
7. Oliveira Mde F, et al. *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, et al. *Epidemiology of comorbidities in psoriasis*. Dermatol Ther. 2010; 23:114-118.
10. Vaengebjerg S, 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, et al. *Regional distribution of psoriasis in Italy*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Mar;22(3):324-9.
12. Griffiths CE, et al. *Pathogenesis and clinical features of psoriasis*. Lancet. 2007 Jul 21;370(9583):263-271.
13. Icen M, et al. *Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study*. J Am Acad Dermatol. 2009 Mar;60(3):394-401.
14. Levine D, et al. *Evaluation and management of psoriasis: an internist's guide*. Med Clin North Am. 2009 Nov;93(6):1291-303.
15. Khalid JM, et al. *Treatment and referral patterns for psoriasis in United Kingdom primary care: a retrospective cohort study*. BMC Dermatol. 2013 Aug 19;13:9.
16. Vena GA, 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, et al. *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, 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, 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, et al. *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus*. Arch Dermatol Res. 2011 Jan;303(1):1-10.
21. Naldi L, et al. *Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks*. Br J Dermatol. 2005 Apr;152(4):597-615.
22. Dommasch ED, et al. *Risk of Serious Infection in Patients Receiving Systemic Medications for the Treatment of Psoriasis*. JAMA Dermatol. 2019 Oct 1;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*. Br J Pharmacol. 2010 Jun;160(4):810-20.
25. Rønholt K, et al. *Old and New Biological Therapies for Psoriasis*. Int J Mol Sci. 2017 Nov 1;18(11):2297.
26. Bai F, et al. *Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, 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, et al. *A review of emerging IL-17 inhibitors in the treatment of psoriasis focusing on preclinical through phase II studies*. Expert Opin Investig Drugs. 2016 Nov;25(11):1337-1344.
28. Gordon KB, et al. *Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis*. N Engl J Med. 2016 Nov 24;375(21):2102.
29. Langley RGB, 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 Feb;26(1):23-31.
30. Papp KA, 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 May 17;371(9625):1675-84.
31. Sbidian E, 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, 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. Warren RB, 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, et al. *A Systematic Literature Review and Bucher Indirect Comparison: Tildrakizumab versus Guselkumab*. J Health Econ Outcomes Res. 2020 Jul 24;7(2):123-129.
35. Armstrong AW, et al. *Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis*. JAMA Dermatol. 2020 Mar 1;156(3):258-269.
36. Papp KA, et al. *Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3*. Br J Dermatol. 2018 Aug;179(2):320-328.
37. Sawyer LM, et al. *Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Feb;33(2):355-366.
38. Husereau D, et al. *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force*. Value Health. 2013 Mar-Apr;16(2):231-50.
39. Egeberg A, et al. *Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis - A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries*. Semin Arthritis Rheum. 2022 Apr;53:151979.
40. Sbidian E, et al. *Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 23;5(5):CD011535.
41. Azienda Ospedaliera di Perugia. *Prezzo di farmaci biologici per il trattamento della psoriasi a placche. moderata-severa. Prezzo confezione (€) IVA ESCLUSA AOP come da aggiudicazione gare di acquisto*.
42. Marcellusi A, et al. *Impatto economico dei biosimilari degli anti-TNF in Italia: una analisi di scenario*. GIHTAD 2019; 12:6.
43. Kuek A, et al. *Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution*. Postgrad Med J. 2007 Apr;83(978):251-60.
44. Zagni E, 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.
45. Gossec L, et al. *European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update*. Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):499-510.
46. Spandonaro F, 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.
47. Edson-Heredia E, et al. *Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis*. J Invest Dermatol. 2014 Jan;134(1):18-23.
48. Scala E, et al. *Patients' demographic and socioeconomic characteristics influence the therapeutic decision-making process in psoriasis*. PLoS One. 2020 Aug 12;15(8):e0237267.
49. 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 Mar;168(3):674-6.
50. Feldman SR, 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 Mar;21(3):201-9.
51. Doshi JA, 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.
52. Wu EQ, et al. *Utilization pattern of etanercept and its cost implications in moderate to severe psoriasis in a managed care population*. Curr Med Res Opin. 2008 Dec;24(12):3493-501.
53. Guerriero F, et al. *Biological therapy utilization, switching, and cost among patients with psoriasis: retrospective analysis of administrative databases in Southern Italy*. Clinicoecon Outcomes Res. 2017 Dec 1;9:741-748.
54. Colombo G, et al. *Moderate and severe plaque psoriasis: cost-of-illness study in Italy*. Ther Clin Risk Manag. 2008 Apr;4(2):559-68.
55. Gutknecht M, et al. *Health economic analyses of psoriasis management: a systematic literature search*. Arch Dermatol Res. 2016 Nov;308(9):601-616.
56. Mauskopf J, et al. *Treatment sequencing after failure of the first biologic in cost-effectiveness models of psoriasis: a systematic review of published models and clinical practice guidelines*. Pharmacoeconomics. 2014 Apr;32(4):395-409.
57. Johansson EC, et al. *Cost-effectiveness analysis of sequential biologic therapy with ixekizumab versus secukinumab as first-line treatment of moderate-to-severe psoriasis in the UK*. J Med Econ. 2018 Aug;21(8):810-820.
58. Klijn SL, et al. *Biologic treatment sequences for plaque psoriasis: a cost-utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE*. Br J Dermatol. 2018 May;178(5):1181-1189.
59. Egeberg A, et al. *Modeling the optimal sequence of biologic therapies in plaque psoriasis in Spain*. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):1134-1142.



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

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it