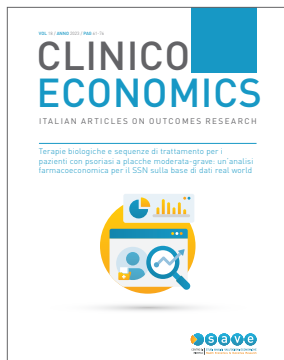


CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Terapie biologiche e sequenze di trattamento per i pazienti con psoriasi a placche moderata-grave: un'analisi farmaco-economica per il SSN sulla base di dati real world





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. 2023

Volume n. 18/2023Alla 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 SSN sulla base di dati real world

C. Martinotti¹ | S. Di Matteo¹ | G.M. Bruno² | S. Antonacci³ | M.G. Celeste⁴ | A. Costantini⁵ | G.T. Diana⁶ | V. Di Lernia⁷ | C. Izzi⁴ | G. Mazzone³ | G. Musmeci⁴ | M. Nacca⁸ | C. Pennacchiotti⁴ | F. Santoleri⁵ | M. Sferrazza Papa⁸ | S. Venezia⁸ | G.L. Colombo²

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

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

³Area Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Bari

⁴U.O.C Farmacia Clinica - Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata di Roma

⁵Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, ASL Pescara

⁶P.O. Sant' Elia, ASP Caltanissetta

⁷Struttura Complessa di Dermatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

⁸Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

⁹U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale, ASP Trapani

ABSTRACT EN

BACKGROUND

Current biological drugs availability expansion in the treatment of moderate to severe psoriasis has led to the development of economic evaluations aimed at comparing the impact of different products with the same indication, useful both for physicians during treatment decision-making processes, and for payers and healthcare decision-makers to identify, measure and compare the costs and outcomes related to therapies. A pharmacoeconomic analysis was developed to evaluate the implications related to different biological treatment sequences use, based on data from real world (RWD).

MATERIAL AND METHODS

The retrospective observational analysis considered data from 7 national healthcare facilities, relating to January 2020 - May 2023 time interval. Pharmaceutical data referring to adult patients affected by moderate to severe plaque psoriasis were considered: list of treatments, starting and stopping dates of treatments, ex-factory purchase cost from the tender award. The switch rate for each treatment was calculated, assessed as treatment discontinuation and transition from one treatment line to the next. The analysis envisaged the insertion of the synthetic inputs obtained within a model developed in MS Excel, previously adopted and validated, based on information taken from the literature, with the aim of testing

ABSTRACT

BACKGROUND

L'attuale ampliamento della disponibilità di farmaci biologici nel trattamento della psoriasi da moderata a grave ha condotto allo sviluppo di valutazioni economiche volte a confrontare l'impatto di diversi prodotti con la stessa indicazione, utili sia per i medici durante i processi decisionali di cura, che per i payers e i decisori sanitari per identificare, misurare e confrontare i costi e gli esiti relativi alle terapie. A tal proposito, è stata sviluppata un'analisi farmacoeconomica volta a valutare le implicazioni legate all'impiego di diverse sequenze di trattamento biologico, sulla base di dati provenienti da *real world* (RWD).

MATERIALI E METODI

L'analisi osservazionale retrospettiva ha considerato i dati provenienti da 7 strutture sanitarie dislocate sul territorio nazionale, relativi all'intervallo temporale gennaio 2020 - maggio 2023. Sono stati considerati i dati farmaceutici riferiti a pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave: elenco trattamenti, date di avvio ed interruzione dei trattamenti, costo di acquisto ex-factory da aggiudicazione di gara dei farmaci in uso. È stato calcolato il tasso di switch per ciascun trattamento, valutato come interruzione del trattamento e passaggio ad una linea di trattamento alla successiva. L'analisi ha previsto l'inserimento degli input di sintesi ricavati all'interno di un modello sviluppato in MS Excel, precedentemente adottato e validato,

the robustness of the tool and the applicability of the previous results to the local contexts analysed. With respect to a basic sequence (adalimumab-brodalumab-guselkumab-ixekizumab), two alternative sequences were compared, adopting second-line risankizumab and secukinumab, respectively. In order to test more alternatives, a further simulation was planned with the use of tildrakizumab and ustekinumab as second-line comparison alternatives. The base scenario of the model expressed the results as annual cost per patient, regardless of the degree of response to therapy, in an alternative scenario the cost per responding patient was also considered. The robustness of the results was tested with a deterministic sensitivity analysis.

RESULTS

The results of the data collection at the 7 study centers reported 6,323 patients with moderate-severe psoriasis on treatment with biological drugs, considering patients on therapy during the observation period. The discontinuity rates analysis showed how the frequency of switches increased as the treatment lines grew, exceeding 50% beyond the 5th line. The results of the economic evaluation were in line with the previous ones obtained on the basis of discontinuity data from the literature, highlighting the benefits obtainable from the use of brodalumab in second-line, after the administration of an anti-TNF α . Brodalumab in second-line versus risankizumab and secukinumab resulted in 3-year cumulative savings per patient of € 1,053 and € 1,769, respectively, selecting cost per patient regardless of treatment response. For PASI 90 values achieved within 12-16 weeks, savings were highlighted in 3 years compared to the two alternatives, equal to € 788 and € 3,340 respectively. The economic advantage associated with the use of the base sequence was also confirmed in the comparison with tildrakizumab and ustekinumab in the second line.

DISCUSSION

The analysis highlights potential economic benefit related to the use of treatment sequences with the same indication, but different discontinuation rates and costs. Second-line brodalumab for the treatment of moderate to severe psoriasis has been found to be a cost-effective treatment option.

KEYWORD

Biological therapies, treatment sequences analysis, moderate-severe psoriasis, real world data.

basato su informazioni tratte da letteratura, con l'obiettivo di testare la robustezza dello strumento e l'applicabilità dei precedenti risultati ai contesti locali analizzati. Rispetto ad una sequenza base (adalimumab-brodalumab-guselkumab-ixekizumab) sono state confrontate due sequenze alternative, adottando in seconda linea, rispettivamente risankizumab e secukinumab. Al fine di testare maggiori alternative, è stata prevista un'ulteriore simulazione con impiego di tildrakizumab e ustekinumab quali alternative di confronto in seconda linea. Lo scenario base del modello ha espresso i risultati come costo annuo per paziente, indipendentemente dal grado di risposta alla terapia, in uno scenario alternativo è stato considerato anche il costo per paziente rispondente. La robustezza dei risultati è stata testata con un'analisi di sensibilità deterministica.

RISULTATI

I risultati della raccolta dati presso i 7 centri in studio hanno riportato un numero di pazienti affetti da psoriasi moderata-grave in trattamento con farmaci biologici pari a 6.323, considerando la fotografia dei pazienti in terapia nel periodo di osservazione. L'analisi dei tassi di discontinuità ha evidenziato come la frequenza di switch aumenti al crescere delle linee di trattamento, superando il 50% oltre la 5ª linea. Gli esiti della valutazione economica sono risultati in linea con i precedenti ottenuti sulla base di dati di discontinuità tratti da letteratura, evidenziando i benefici ottenibili dall'impiego di brodalumab in seconda linea, dopo la somministrazione di un anti-TNF α . L'uso di brodalumab in seconda linea, rispetto a risankizumab e secukinumab ha comportato un risparmio cumulativo per paziente a 3 anni, rispettivamente di 1.053 € e 1.769 €, selezionando il costo per paziente indipendentemente dalla risposta al trattamento. Per valori di PASI 90 raggiunti entro le 12-16 settimane sono stati evidenziati risparmi a tre anni rispetto alle due alternative, pari rispettivamente a 788 € e 3.340 €. Il vantaggio economico connesso all'impiego della sequenza base è stato confermato anche nel confronto con tildrakizumab e ustekinumab in seconda linea.

DISCUSSIONE

L'analisi ha consentito di mostrare i possibili benefici connessi all'impiego di sequenze di trattamento con stessa indicazione, ma diverso tasso di discontinuità e costi. L'adozione di brodalumab in seconda linea per il trattamento della psoriasi da moderata a grave è risultata un'opzione terapeutica economicamente vantaggiosa.

KEYWORD

Trattamenti biologici, *treatment sequences analysis*, psoriasi moderata-severa, dati *real world*.

INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica e ricorrente della pelle caratterizzata da placche eritemato-squamose, che si manifestano tipicamente sulle superfici estensorie degli arti, gomiti, ginocchia, regione sacrale e cuoio capelluto, anche se può coinvolgere qualsiasi area cutanea.¹ La dermatosi può interessare soggetti di tutte le età e di entrambi i sessi, esercitando un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti dal punto di vista fisico, psicologico e sociale.^{2,3} La patogenesi di questa malattia è multifattoriale e coinvolge fattori genetici, immunologici e ambientali che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione della malattia.⁴ In particolare si ritiene che l'attivazione di linfociti T di tipo Th1/Th17 svolga un ruolo patogeno. Spesso la patologia è associata a condizioni comorbide. Pertanto, la psoriasi è considerata sempre più una malattia sistemica che influisce sulla salute complessiva del paziente. In Italia, circa il 3% della popolazione è affetto da psoriasi,^{5,6} con la forma a placche che rappresenta l'80-90% dei casi e il 10-20% di questi presenta una forma grave o complicata della malattia.⁷⁻⁹ L'incidenza stimata in Italia è di 230 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno.¹⁰ La gravità della malattia viene valutata utilizzando indici specifici, come il PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), che tiene conto dell'estensione delle lesioni sulla superficie corporea e delle caratteristiche specifiche come eritema, ispessimento e desquamazione.¹¹ Un valore PASI inferiore a 10 indica una forma lieve di psoriasi, mentre un valore uguale o superiore a 10 indica una forma moderata-grave. L'obiettivo del trattamento è raggiungere un miglioramento significativo della malattia, con una riduzione del punteggio PASI del 75%, 90% o 100% rispetto al basale o in alternativa un PASI residuo inferiore a 3 o inferiore a 1. Esistono specifiche localizzazioni di malattia che possono causare un peggioramento del livello di psoriasi, indipendentemente dal valore del punteggio PASI, quali ad esempio la localizzazione di malattia in sedi ad alto impatto sulla qualità della vita, quali volto, superfici palmo-plantari, genitali, unghie.¹² La scelta del trattamento viene effettuata tenendo conto di vari fattori, tra

cui la gravità della malattia. Mentre nelle forme lievi può essere sufficiente ricorrere al trattamento topico, nelle forme moderate o gravi è necessario adottare un approccio terapeutico sistemico. In Italia, i trattamenti sistemici tradizionali approvati per questa indicazione sono farmaci noti come DMARD (farmaci antireumatici modificanti la malattia), che hanno un'azione immunomodulatrice o immunosoppressiva. Sebbene questi farmaci siano ampiamente utilizzati, è importante notare che possono presentare tossicità a lungo termine e non sempre offrono un miglioramento sufficiente della malattia.^{5,13,14} Tra i farmaci più comunemente impiegati si trovano il metotrexato, un antimetabolita, la ciclosporina, un immunosoppressore, e più recentemente il dimetilfumarato, una piccola molecola con attività immunomodulante. Secondo le indicazioni di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), qualora i pazienti con psoriasi a placche di entità moderata o grave non rispondano o non tollerino la terapia con DMARD sintetici tradizionali, possono intraprendere l'assunzione di farmaci biologici che vengono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale come trattamenti di seconda linea.¹⁵ Negli ultimi anni, l'introduzione dei farmaci biologici nel trattamento della psoriasi da moderata a grave ha consentito di ampliare considerevolmente il numero di opzioni terapeutiche per questi pazienti. Questi farmaci hanno dimostrato efficacia e sicurezza notevoli, agendo su passaggi chiave nella via patogenetica della malattia.¹⁶⁻¹⁸ I primi farmaci biologici approvati per la psoriasi sono stati gli antagonisti del fattore di necrosi tumorale- α (anti-TNF- α) tuttora impiegati per il trattamento della psoriasi a placche cronica da moderata a grave. Tra questi troviamo etanercept, infliximab, adalimumab e certolizumab. Successivamente, a seguito di studi che evidenziavano il ruolo centrale delle interleuchine IL-17 e IL-23 nella patogenesi della psoriasi,¹⁹ sono stati sviluppati e approvati per l'uso clinico alcuni anticorpi specifici per l'IL-17 (secukinumab, ixekizumab e brodalumab) e anticorpi che agiscono in modo non selettivo sull'IL-12 e l'IL-23 (ustekinumab).²⁰⁻²² Tra gli inibitori selettivi dell'IL-23 si trovano guselkumab, tildrakizumab e risankizumab. La valutazione del beneficio relativo tra

questi trattamenti è complessa a causa della limitata disponibilità di studi di confronto diretto.^{18,23-25,27}

Poste queste considerazioni, è importante considerare anche la necessità di bilanciare l'efficacia clinica dei farmaci con la loro sostenibilità economica. A tale proposito, le valutazioni economiche comparative dell'impatto di diversi trattamenti con la stessa indicazione sono fondamentali. Queste valutazioni sono utili sia per i clinici durante il processo decisionale riguardo al trattamento, sia per i pagatori e i responsabili delle politiche sanitarie, al fine di identificare, misurare e confrontare i costi e i risultati associati alle terapie prese in considerazione.

Sulla base di solide evidenze tratte dalla letteratura, il presente lavoro propone l'approfondimento e la valutazione di aspetti farmacoeconomici riferiti all'impegno di diverse sequenze di trattamento con farmaci biologici per il paziente con psoriasi moderata-grave tramite l'adozione di dati *Real World* (RWD) provenienti da centri dislocati sul territorio nazionale.

Con l'avvento dei sistemi di intelligenza artificiale, i RWD hanno assunto un ruolo di grande importanza ed attenzione. Il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano, in quanto universalistico, risulta, in grado di fornire un'ampia disponibilità di dati in ambito RWD. Il Ministero della Salute ha dato avvio, nei primi anni del 2000, alla formalizzazione, alla strutturazione e alla standardizzazione di una serie di flussi informativi in ambito sanitario che, partendo dalle diverse strutture eroganti i servizi sanitari al cittadino, a carico dello stato, convergessero a livello regionale e, in seguito, a livello nazionale.

Uno degli obiettivi principali di questi flussi, che per altro ne garantisce anche la qualità, è certamente quello di consentire, nel contesto della regionalizzazione del SSN, la compensazione dei costi sostenuti per l'erogazione di prestazioni sanitarie a soggetti non residenti, o più in generale assistibili, nella specifica Azienda Sanitaria sul cui territorio sono stati erogati. Questa impostazione ha fatto sì che fosse necessario strutturare una "Anagrafe degli assistibili" aggiornata e precisa. A questa sono stati, poi, associati flussi finalizzati ad individuare quali fossero le prestazioni erogate e i costi

ad esse associati, così da poter monitorare la spesa sanitaria sostenuta dalle differenti realtà territoriali per i propri assistibili, sia essa erogata localmente o in altro ambito territoriale, in modo da poter, spesso a consuntivo, valutare l'impatto sui budget assegnati a livello nazionale. Sono nati, pertanto, i vari flussi relativi all'erogazione dei farmaci (in regime di convenzione, in erogazione diretta o distribuzione per conto), ai ricoveri ospedalieri mediante le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), alle prestazioni specialistiche ambulatoriali.

Il presente studio ha considerato i dati provenienti dal "flusso della farmaceutica", comprendente tutte le prestazioni farmaceutiche erogate a carico del SSN all'assistibile.

Sulla base di queste informazioni, è stata condotta un'analisi farmacoeconomica al fine di valutare le implicazioni economiche derivanti dall'adozione di diverse sequenze di trattamento tra quelle a disposizione e il loro impatto sulla spesa farmaceutica. Lo sviluppo di questa analisi ha previsto il coinvolgimento di Aziende Sanitarie Locali dislocate sul territorio nazionale che hanno fornito le informazioni necessaria a popolare il modello farmacoeconomico alla base dell'analisi, mettendo a disposizione la propria esperienza e conoscenza per supportare lo studio.

MATERIALI E METODI

L'obiettivo del presente studio è stato analizzare le conseguenze finanziarie relative all'impiego di terapie biologiche attualmente a disposizione per i pazienti con psoriasi da moderata a grave sulla base di dati real world, con particolare attenzione all'impatto della scelta tra possibili sequenze terapeutiche. A tal fine è stata effettuata 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).²⁸ La prospettiva adottata è stata quella del SSN italiano, considerando un orizzonte temporale di analisi di 3 anni.

L'analisi ha previsto la raccolta di dati real world e l'inserimento degli input di sintesi ricavati da questi all'interno di un modello precedentemente adottato e validato, basato su dati tratti da letteratura,²⁹ con l'obiettivo di testare la robustezza dello strumento e l'applicabilità dei precedenti risultati al mondo reale.

I dati sono stati raccolti retrospettivamente presso 7 strutture sanitarie dislocate sul territorio nazionale. Nello specifico, i dati sono stati forniti da referenti provenienti dalle seguenti strutture: Azienda Sanitaria Locale Bari, Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta, Azienda Sanitaria Provinciale Caltanissetta, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS-Reggio Emilia, Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, ASL Pescara, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma, Azienda Sanitaria Provinciale Trapani.

L'analisi osservazionale retrospettiva ha considerato quale intervallo temporale gennaio 2020 - maggio 2023 e ha raccolto i dati farmaceutici riferiti a pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave in trattamento con i farmaci biologici considerati per lo studio (anti-TNFα e inibitori interleuchine).

In fase preliminare alla raccolta dei dati i centri sono stati informati in merito al rationale e agli obiettivi del progetto e alla natura no profit dello studio. I referenti delle singole unità hanno provveduto alla raccolta autonoma delle informazioni necessarie per l'implementazione del modello farmacoeconomico, condividendo dati aggregati, anonimizzati. L'analisi ed elaborazione dei dataset, nonché l'imputazione dei dati all'interno del modello, è stata condotta dalla società di ricerca S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l.

Il modello, implementato con inserimento di dati real world di flusso farmaceutico, è risultato in grado di confrontare i possibili costi farmaceutici relativi al trattamento di un paziente con psoriasi da moderata a grave in setting assistenziali sul territorio italiano, con la possibilità di scelta fra differenti combinazioni di sequenze di farmaci biologici, consentendo di analizzare la composizione della sequenza di trattamento migliore dal punto di vista farmacoeconomico.

Il modello ha preso in considerazione i seguenti trattamenti biologici indicati per i pazienti con psoriasi a placche moderata-grave: inibitori del TNFα (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.

Il modello, inoltre, consente di differenziare i pazienti in rispondenti e non rispondenti, tramite l'impiego dell'indice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*). Tuttavia, in assenza di dati clinici riferiti alla specifica popolazione in studio, per la valutazione della risposta terapeutica sulla base del PASI, sono stati adottati dati di letteratura, consentendo la possibilità di inserimento in future analisi di dato clinico proveniente dagli specifici setting sul territorio.^{23,30}

Per quanto concerne i principali dati input del modello, nello specifico, sono stati raccolti presso le Farmacie Ospedaliere dei centri partecipanti i seguenti elementi: elenco dei trattamenti biologici somministrati a pazienti affetti da psoriasi moderata grave nell'intervallo temporale considerato per l'analisi, date di somministrazione ed interruzione dei trattamenti, costo di acquisto per confezione dei farmaci in uso. Tali informazioni sono state raccolte considerando la popolazione in trattamento presso i centri nell'intervallo temporale compreso fra gennaio 2020 e maggio 2023.

Sulla base di queste informazioni, è stato possibile calcolare il tasso di switch per ciascun trattamento, valutato come passaggio da una linea di trattamento alla successiva. Il cambio di terapia è stato considerato a sua volta per definire il tasso di interruzione relativo a ciascun trattamento in studio.

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.

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.

A seguito dell'inserimento di dati di costo e tasso di discontinuità provenienti da real world, è stato simulato il percorso di cura di un paziente nell'arco di tre anni, a partire dall'avvio della terapia biologica. Il modello si basa su una struttura ad albero decisionale con cicli di trattamento di quattro settimane ciascuno, presupponendo il graduale abbandono dei trattamenti biologici, con passaggio alla terapia successiva, sulla base dei tassi di interruzione del trattamento. Tale percorso ha implicato che dopo ogni ciclo un paziente possa continuare il trattamento o passare alla successiva linea.

Nel modello l'interruzione del trattamento è stata definita da una curva di sopravvivenza del farmaco e i tassi di discontinuità sono stati calcolati sulla base delle informazioni raccolte nei 7 centri partecipanti.

Al fine di testare la robustezza dell'analisi precedentemente pubblicata condotta sulla base di dati di letteratura, per la simulazione di base di questo secondo studio sono state adottate le stesse sequenze di trattamento. Nello specifico, a seguito del trattamento con adalimumab in 1ª linea, nella sequenza base è stato considerato l'impiego di brodalumab in 2ª linea, posto a confronto con l'adozione di risankizumab e secukinumab, rispettivamente nella prima e seconda sequenza alternativa;

per la 3ª e 4ª linea è stato previsto l'inserimento rispettivamente di guselkumab e ixekizumab, Tabella 1.

Per quanto concerne la possibilità di selezione del risultato in termini di risposta alla terapia, il modello consente la scelta fra diverse misure PASI: PASI 75, PASI 90 e PASI 100 a 12-16 settimane o 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.

Con l'obiettivo di testare ulteriori alternative a confronto in seconda linea, è stata prevista un'ulteriore simulazione con impiego rispettivamente di tildrakizumab e ustekinumab all'interno delle sequenze alternative, Tabella 2.

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. Per definire il costo dei farmaci sono stati adottati i prezzi ex-factory al netto degli sconti obbligatori e negoziali forniti dai centri partecipanti allo studio. Nello specifico, è stato adottato per l'analisi il prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori e negoziali medio ponderato calcolato sulla base dei prezzi forniti dalle Farmacie Ospedaliere. Il modello ha previsto l'inserimento dei costi dei farmaci biosimilari per i prodotti originator che dispongono di questa alternativa in commercio.

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 Ta-

bella 3 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 medio ponderato per confezione al netto degli sconti obbligatori di legge e negoziali. 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.

TASSO DI DISCONTINUITÀ

Sulla base dei dati di flusso farmaceutico, tenendo in considerazione le date di somministrazione e interruzione dei trattamenti, sono stati ricavati i tassi di discontinuità medi di ciascun trattamento, calcolati tenendo in

considerazione tutte le linee in analisi. In Tabella 4 sono riportati i tassi specifici per farmaco biologico ricavati dalla raccolta ed elaborazione dei dati aggregati.

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 stato ipotizzato un diverso orizzonte temporale (1,2,4,5 anni), 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

TABELLA 1

Sequenze terapeutiche a confronto, simulazione base per lo studio

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

TABELLA 2

Sequenze terapeutiche a confronto, simulazione alternativa

Sequenza base	Sequenza 1	Sequenza 2
1ª linea: Adalimumab	1ª linea: Adalimumab	1ª linea: Adalimumab
2ª linea: Brodalumab	2ª linea: Tildrakizumab	2ª linea: Ustekinumab
3ª linea: Guselkumab	3ª linea: Guselkumab	3ª linea: Guselkumab
4ª linea: Ixekizumab	4ª linea: Ixekizumab	4ª linea: Ixekizumab

TABELLA 3

Dati input di prezzo per i farmaci in analisi

Trattamento	Dimensione Fiala (mg)	Dimensione confezione (No. di fiale)	Prezzo confezione (€)
Adalimumab	40	1	137 €
Brodalumab	210	2	826 €
Certolizumab	200	2	586 €
Etanercept	50	4	310 €
Guselkumab	100	1	1.631 €
Infliximab	100	1	176 €
Ixekizumab	80	2	1.671 €
Risankizumab	75	2	2.519 €
Secukinumab	150	2	909 €
Tildrakizumab	100	1	2.230 €
Ustekinumab	45	1	2.508 €

TABELLA 4

Tasso di discontinuità per trattamento

Trattamento	Tasso di discontinuità	
	Per ciclo	Annuale
Adalimumab	1,61%	21,0%
Brodalumab	1,23%	16,0%
Certolizumab	1,58%	20,6%
Etanercept	1,73%	22,4%
Guselkumab	0,47%	6,1%
Infliximab	1,87%	24,4%
Ixekizumab	1,32%	17,2%
Risankizumab	0,31%	4,0%
Secukinumab	1,33%	17,3%
Tildrakizumab	0,55%	7,1%
Ustekinumab	1,46%	19,0%

risposta per paziente rispondente, è stato valutato l'effetto di altre misure di valutazione.

RISULTATI

I risultati della raccolta dati presso i 7 centri in studio hanno riportato un numero di pazienti affetti da psoriasi moderata-grave in trattamento con farmaci biologici pari a 6.323, considerando la fotografia dei pazienti in terapia nel periodo di osservazione dal gennaio 2020 al maggio 2023. L'analisi non considera la distinzione fra pazienti naïve o già in trattamento, fotografa lo stato di trattamento al tempo iniziale di raccolta del dato (T0) e le informazioni a disposizione sino al termine della raccolta corrispondente a maggio 2023. In Tabella 5 è riportato l'elenco dei trattamenti in studio e la fotografia del campione complessivo di popolazione, generato dalla somma di dati raccolti presso i 7 centri, a cui è somministrato un trattamento biologico a partire dal T0. È inoltre indicata la numerica pazienti trattata con ciascuna terapia e la relativa quota.

A seguito dell'osservazione temporale della popolazione inclusa nello studio è stato possibile esaminare la frequenza di switch di trattamento, sulla base delle date di interruzione delle terapie. In Tabella 6 è riportato il dettaglio riferito alle 7 linee di trattamento individuate nel periodo di osservazione per la popolazione inclusa.

Nello specifico, è possibile osservare come il tasso di switch aumenti al crescere delle linee di trattamento. La quota di pazienti che riportano uno switch in 1^a e 2^a linea è risultata pari al 18%, al crescere delle linee è stata osservata una maggiore tendenza allo switch terapeutico, tale da superare il 50% oltre la 5^a linea, Tabella 6.

In considerazione delle criticità connesse allo switch terapeutico, l'analisi dei dati di flusso farmaceutico ha consentito di evidenziare i benefici economici per il SSN derivanti dal trattamento con farmaci biologici secondo la sequenza base proposta per lo studio (adozione di brodalumab in 2^a linea) rispetto alle due sequenze alternative (rispettivamente con risankizumab e secukinumab in 2^a linea) nell'orizzonte temporale di 3 anni, prendendo in considerazione il solo impatto della spesa farmaceutica. In Tabella 7 sono riportati i risultati riferiti ai costi cumulati per il triennio per il trattamento di 1

TABELLA 5

Elenco trattamenti in studio e quota pazienti per trattamento (prima somministrazione registrata)

Trattamento	N.	%
Adalimumab	2.163	34%
Etanercept	1.144	18%
Secukinumab	761	12%
Ustekinumab	753	12%
Ixekizumab	365	6%
Certolizumab	360	6%
Guselkumab	229	4%
Infliximab	185	3%
Brodalumab	143	2%
Risankizumab	118	2%
Tildrakizumab	102	2%
TOTALE	6.323	100%

TABELLA 6

Linee di trattamento individuate e quota di switch ad altra linea

SWITCH	
1 ^a L	18%
2 ^a L	18%
3 ^a L	24%
4 ^a L	32%
5 ^a L	67%
6 ^a L	55%
7 ^a L	67%

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. È stato quindi calcolato il risparmio cumulativo per paziente generato nell'arco temporale di 3 anni dall'impiego della sequenza di base (brodalumab in 2^a linea), rispettivamente rispetto alla sequenza 1 (risankizumab in 2^a linea) e alla sequenza 2 (secukinumab in 2^a linea), rappresentato graficamente in Figura 1.

Il modello ha consentito inoltre di osservare gli effetti economici associati all'efficacia delle terapie. Prendendo in considerazione il raggiungimento di PASI 90 a 12-16 settimane, la sequenza di base è risultata un'opzione terapeutica economicamente vantaggiosa rispetto alle sequenze 1 e 2, apportando importanti risparmi cumulativi nel triennio come visibile in Tabella 8 e Figura 2.

I risultati dell'analisi di impatto sul budget evidenziano 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. I risultati riportati nell'analisi sono in linea con quanto evidenziato nel precedente studio condotto sulla base

TABELLA 7

Costi cumulati per il trattamento di 1 paziente, per sequenza di trattamento e farmaco

Anno	Tipo sequenza	1 ^a linea	2 ^a linea	3 ^a linea	4 ^a linea	Costo totale
Anno 1	Sequenza di base	3.542 €	949 €	36 €	0 €	4.526 €
	Sequenza 1	3.542 €	1.355 €	9 €	0 €	4.906 €
	Sequenza 2	3.542 €	1.445 €	39 €	0 €	5.025 €
Anno 2	Sequenza di base	6.165 €	3.554 €	366 €	12 €	10.097 €
	Sequenza 1	6.165 €	4.505 €	97 €	3 €	10.770 €
	Sequenza 2	6.165 €	4.646 €	393 €	13 €	11.216 €
Anno 3	Sequenza di base	8.289 €	7.164 €	1.160 €	61 €	16.674 €
	Sequenza 1	8.289 €	9.105 €	317 €	16 €	17.727 €
	Sequenza 2	8.289 €	8.848 €	1.241 €	66 €	18.443 €

Sequenza di base: adalimumab-brodalumab-guselkumab-ixekizumab; Sequenza 1: adalimumab- risankizumab -guselkumab-ixekizumab; Sequenza 2: adalimumab-secukinumab-guselkumab-ixekizumab.

FIGURA 1

Risparmi cumulati per paziente comparati alla sequenza di trattamento di base

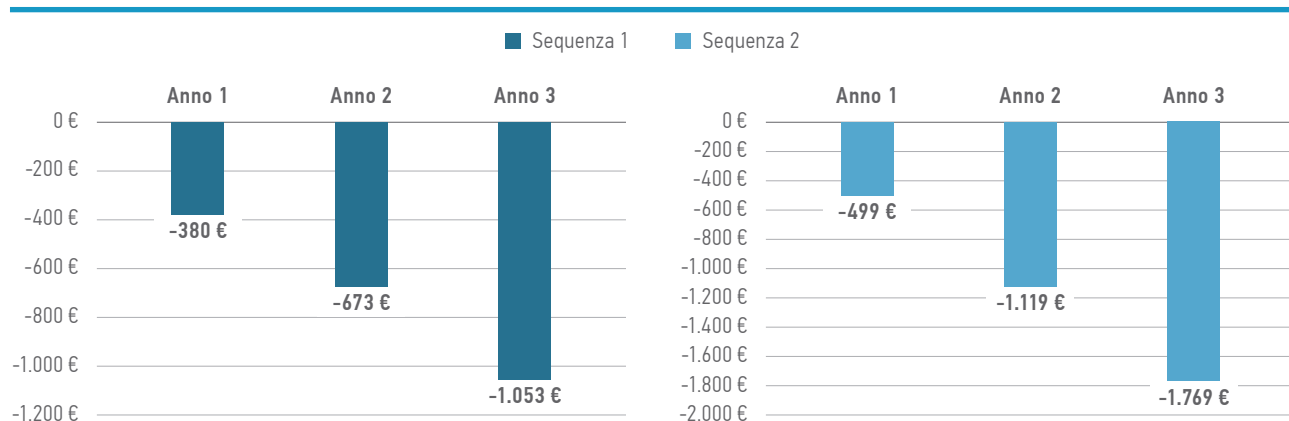


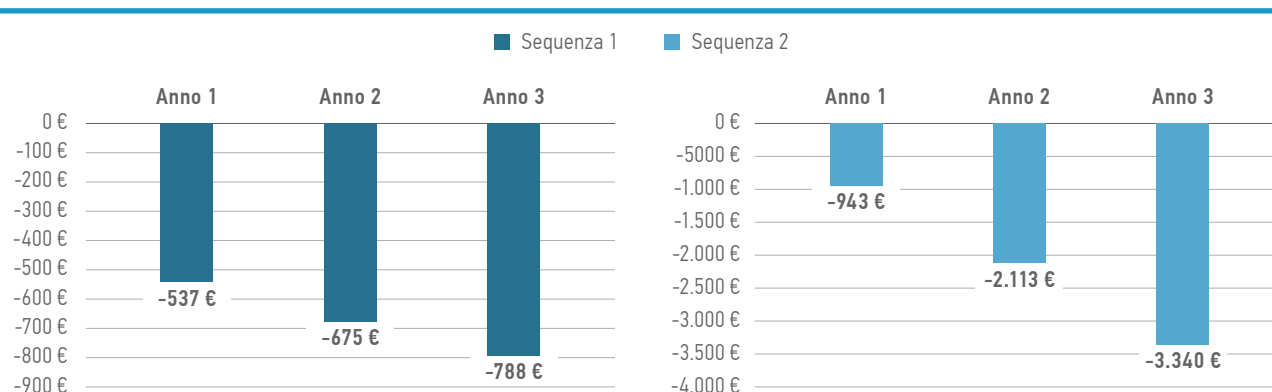
TABELLA 8

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

Anno	Tipo sequenza	1ª linea	2ª linea	3ª linea	4ª linea	Costo totale
Anno 1	Sequenza di base	13.295 €	1.791 €	68 €	0 €	15.154 €
	Sequenza 1	13.295 €	2.379 €	17 €	0 €	15.691 €
	Sequenza 2	13.295 €	2.728 €	73 €	0 €	16.096 €
Anno 2	Sequenza di base	23.142 €	6.711 €	691 €	20 €	30.565 €
	Sequenza 1	23.142 €	7.910 €	183 €	5 €	31.240 €
	Sequenza 2	23.142 €	8.772 €	742 €	22 €	32.678 €
Anno 3	Sequenza di base	31.113 €	13.527 €	2.189 €	107 €	46.938 €
	Sequenza 1	31.113 €	15.985 €	598 €	29 €	47.726 €
	Sequenza 2	31.113 €	16.707 €	2.343 €	115 €	50.278 €

FIGURA 2

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



di dati di letteratura, evidenziando la robustezza dell'analisi di treatment sequencing condotta. Al fine di testare ulteriormente la robustezza della metodologia e dei relativi risultati ottenuti, è stata sviluppata una simulazione adottando sequenze alternative riportanti in seconda linea rispettivamente tildrakizumab e ustekinumab mantenendo l'impiego di brodalumab in 2ª linea nella sequenza base. I risultati ottenuti sono in linea con la precedente simulazione (risankizumab e secukinumab rispettivamente in 2ª linea).

Di seguito sono riportati i risultati riferiti allo scenario di simulazione. Nel dettaglio in Tabella 9 e Figura 3 sono riportati i risultati in termini di costi cumulati e risparmi cumulativi per il trattamento di 1 paziente, indipendentemente dal grado di risposta, mentre in Tabella 10 e Figura 4 i risultati in termini di costi cumulati e risparmi cumulativi per il trattamento di 1 paziente in

considerazione il un raggiungimento di PASI 90 a 12-16 settimane.

Infine, la robustezza dei risultati dello studio è stata ulteriormente dimostrata dagli esiti dell'analisi di sensibilità condotta. 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 5. Nello specifico in Figura 5 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.

TABELLA 9

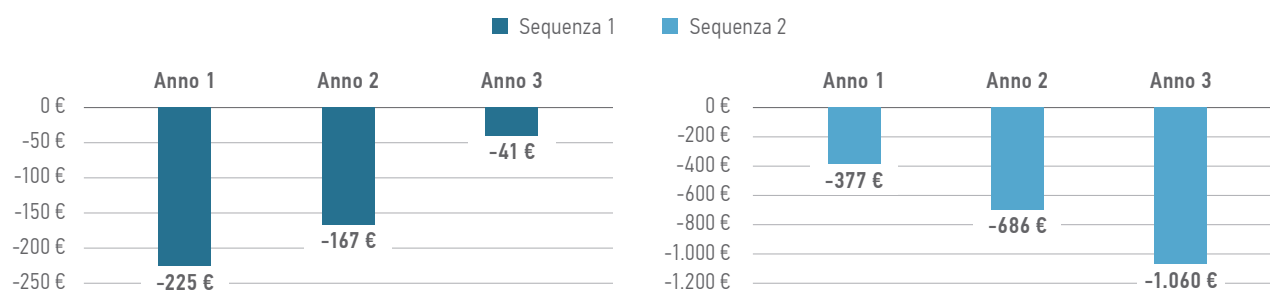
Costi cumulati per il trattamento di 1 paziente, per sequenza di trattamento e farmaco, € (scenario alternativo)

Anno	Tipo sequenza	1ª linea	2ª linea	3ª linea	4ª linea	Costo totale
Anno 1	Sequenza di base	3.542 €	949 €	36 €	0 €	4.526 €
	Sequenza 1	3.542 €	1.200 €	9 €	0 €	4.751 €
	Sequenza 2	3.542 €	1.338 €	24 €	0 €	4.904 €
Anno 2	Sequenza di base	6.165 €	3.554 €	366 €	12 €	10.097 €
	Sequenza 1	6.165 €	3.944 €	150 €	4 €	10.264 €
	Sequenza 2	6.165 €	4.230 €	378 €	11 €	10.783 €
Anno 3	Sequenza di base	8.289 €	7.164 €	1.160 €	61 €	16.674 €
	Sequenza 1	8.289 €	7.874 €	526 €	26 €	16.715 €
	Sequenza 2	8.289 €	8.095 €	1.284 €	65 €	17.733 €

Sequenza di base: adalimumab-brodalumab-guselkumab-ixekizumab; Sequenza 1: adalimumab-tildrakizumab -guselkumab-ixekizumab; Sequenza 2: adalimumab-ustekinumab-guselkumab-ixekizumab.

FIGURA 3

Risparmi cumulati per paziente comparati alla sequenza di trattamento di base (scenario alternativo)



DISCUSSIONE

Il presente articolo ha come obiettivo la verifica e convalidazione, tramite dati real-world, dei risultati di una precedente analisi basata su dati di letteratura.²⁹ In particolare, sono state raccolte informazioni relative alla somministrazione, al costo e alla discontinuità di trattamenti biologici impiegati in pazienti affetti da psoriasi moderata-grave, presso 7 centri dislocati sul territorio italiano. L'analisi, in linea con il precedente studio, si è proposta di stimare l'impatto economico associato all'impiego di diverse sequenze di trattamento in pazienti adulti affetti da psoriasi di grado moderato-severo, considerando la prospettiva del SSN e un orizzonte temporale di 3 anni. Gli esiti della valutazione economica sono risultati in linea con i precedenti ottenuti sulla base di dati di discontinuità provenienti da letteratura

e hanno evidenziato i benefici ottenibili dall'impiego di brodalumab in seconda linea, dopo la somministrazione di un anti-TNFα (adalimumab nello specifico), rispetto ai farmaci biologici adottati nelle due sequenze di confronto, rispettivamente rispetto a risankizumab e secukinumab. La sequenza di base ha consentito di ottenere risparmi per paziente a 3 anni per il SSN pari rispettivamente a 1.053 € e 1.769 €, selezionando il costo per paziente indipendentemente dalla risposta al trattamento. L'analisi dei costi per paziente rispondente al trattamento ha confermato i vantaggi dell'uso della sequenza di base rispetto alle due sequenze alternative prese in considerazione. Per valori di PASI 90 raggiunti entro le 12-16 settimane sono stati evidenziati infatti risparmi significativi a tre anni rispetto alle due alternative, pari rispettivamente a 788 € e 3.340 €.

Nel corso degli ultimi decenni, l'introduzione di farmaci

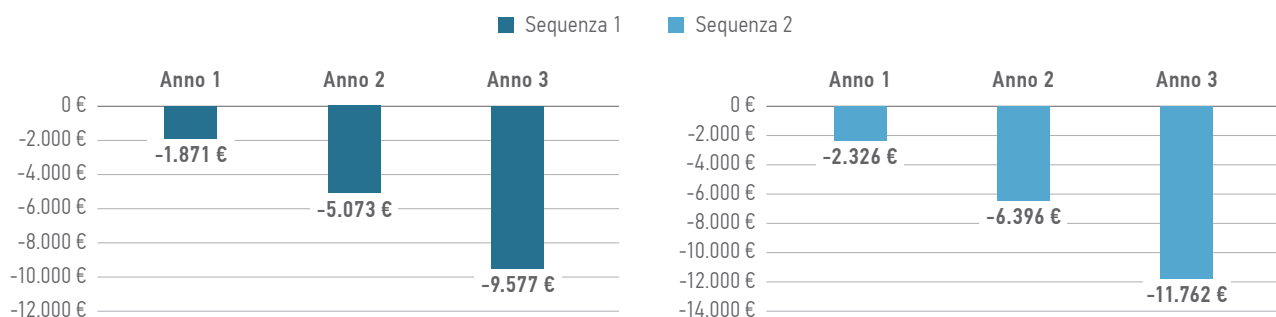
TABELLA 10

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

Anno	Tipo sequenza	1ª linea	2ª linea	3ª linea	4ª linea	Costo totale
Anno 1	Sequenza di base	13.295 €	1.791 €	68 €	0 €	15.154 €
	Sequenza 1	13.295 €	3.713 €	17 €	0 €	17.025 €
	Sequenza 2	13.295 €	4.140 €	45 €	0 €	17.480 €
Anno 2	Sequenza di base	23.142 €	6.711 €	691 €	20 €	30.565 €
	Sequenza 1	23.142 €	12.204 €	284 €	7 €	35.638 €
	Sequenza 2	23.142 €	13.086 €	714 €	19 €	36.961 €
Anno 3	Sequenza di base	31.113 €	13.527 €	2.189 €	107 €	46.938 €
	Sequenza 1	31.113 €	24.363 €	993 €	46 €	56.515 €
	Sequenza 2	31.113 €	25.047 €	2.425 €	114 €	58.700 €

FIGURA 4

Risparmi cumulati per paziente comparati alla sequenza di trattamento di base (scenario alternativo)

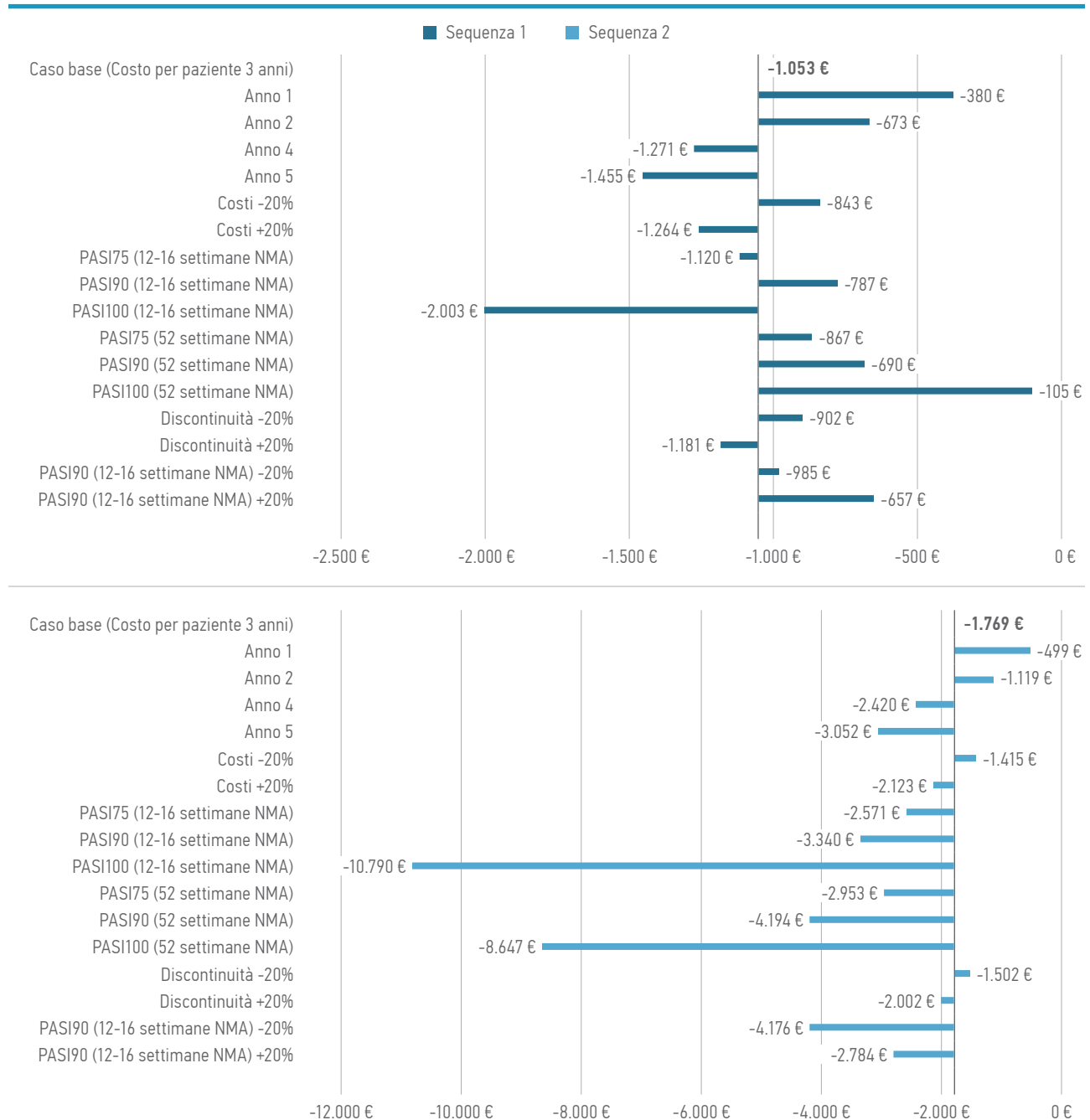


biologici, caratterizzati da un profilo di efficacia e tollerabilità molto buono, ha rivoluzionato l'approccio al trattamento di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, esercitando un significativo impatto in termini di manifestazioni cliniche gravi, presenza di comorbidità e deterioramento della qualità di vita.^{31,32} Secondo le linee guida nazionali e internazionali, i pazienti con psoriasi di grado moderato-severo che non rispondono adeguatamente alle terapie sistemiche convenzionali possono essere sottoposti a trattamento con farmaci biologici, i cui benefici terapeutici sono ampiamente riconosciuti in numerosi studi e revisioni sistematiche.^{18,23-26,33-36} Tuttavia, una delle criticità associate a questo tipo di trattamento è rappresentata dalla notevole variabilità nella risposta e persistenza nel tempo.^{37,38} Le terapie sistemiche per la psoriasi sono spesso associate a discontinuità terapeutica: in particolare è possibile si verifichi una perdita di efficacia

nel tempo che può comportare sia un aumento della dose, che l'impiego di una terapia biologica alternativa, determinando, in entrambi i casi, un aumento dei costi del trattamento annuale.³⁹⁻⁴² Nel caso del cambio di terapia per inefficacia o intolleranza, l'aumento dei costi è dovuto all'induzione con il nuovo trattamento, fase che, per la maggior parte dei farmaci biologici, prevede un dosaggio iniziale superiore e più frequente e, conseguentemente, un costo più elevato rispetto alla fase successiva di mantenimento,⁴³ oltre alla spesa relativa a visite di controllo e test diagnostici. Nell'analisi è stato preso in considerazione come fonte di spesa soltanto il costo di acquisto dei farmaci, senza considerare l'impatto economico derivante da eventi avversi, somministrazione, monitoraggio, distribuzione o altri costi assistenziali associati alle terapie oggetto dello studio. Per quanto concerne i prezzi di acquisto dei farmaci sono stati impiegati quelli definiti a seguito di aggiudicazione

FIGURA 5

Risultati dell'analisi di sensibilità



di gara (il valore unitario corrisponde alla media pesata dei centri coinvolti nell'analisi che hanno fornito il dato). Al fine di fornire una stima annuale del costo per paziente che sia il più realistica possibile rispetto alle spese effettivamente sostenute dalle strutture sanitarie, sono stati presi in considerazione significativi sconti addizionali concordati con l'azienda rispetto al costo

ex-factory lordo. È importante considerare, infatti, che con l'aumento dell'uso dei farmaci, soprattutto per le patologie croniche, e con l'incremento dei costi delle terapie specialistiche, le amministrazioni regionali necessitano di gestire in modo ottimale le proprie risorse e promuovere la prescrizione più appropriata.

Ad oggi, sono disponibili vari farmaci biologici e biosimilari 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. 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 entrati recentemente sul mercato con un maggior impatto economico. Nella scelta dei principali elementi di input per il modello, è stato attribuito maggiore peso all'inclusione del tasso di discontinuità, anziché alla valutazione del livello di conformità al trattamento. Ciò è dovuto al fatto che quest'ultimo concetto coinvolge, per sua natura, altre variabili come la presenza di terapie multiple, l'età del paziente, le sue capacità cognitive, il suo coinvolgimento o semplicemente la possibilità di dimenticare la terapia. Il confronto fra le sequenze scelte per questa analisi ha consentito di evidenziare, nello specifico, il beneficio dell'impiego di brodalumab in seconda linea, sia rispetto a risankizumab e secukinumab, che rispetto a tildrakizumab e ustekinumab, testando, di fatto, tutte le principali terapie oggi applicabili nel trattamento della psoriasi moderata grave. Il modello è stato creato adottando quali fonti di riferimento per quanto riguarda l'efficacia (PASI raggiunto), dati provenienti dalla letteratura,^{23,30} in mancanza della possibilità di fornire il dato clinico per i centri partecipanti allo studio; tuttavia, sono stati adottati dati real world per quanto concerne la discontinuità terapeutica e i prezzi dei farmaci. Il modello sviluppato potrà essere implementato e ottimizzato mediante l'inserimento di soli dati provenienti dalla pratica clinica tramite il coinvolgimento di strutture sanitarie locali selezionate a cui affidare la compilazione di schede dati di input con cui popolare il modello, favorendo la sua applicazione e diffusione sul territorio, nonché la personalizzazione ai singoli contesti locali, migliorando il potere descrittivo dello strumento e consentendo di procurare una raccolta base di dati utile anche per fu-

ture analisi ed evidenze. È importante sottolineare che lo strumento analitico sviluppato per questa ricerca non ha lo scopo di guidare la prescrizione terapeutica, che rimane di competenza del medico e della sua esperienza. Al contrario, è stato creato per fornire informazioni utili ai professionisti sanitari e agli altri soggetti coinvolti nella gestione delle risorse sanitarie, al fine di regolare l'utilizzo di tali risorse in base ai dati di efficacia e sostenibilità economica. Questo strumento, facile da usare e in grado di fornire risultati immediati, può essere adottato in modo trasversale da diverse figure sanitarie coinvolte. La condivisione fra farmacista ospedaliero e la figura del clinico costituisce un esempio di applicazione: da un lato, il medico può valutare la durata del trattamento e conoscere gli ipotetici costi per sequenze di trattamento per la propria struttura, dall'altro il farmacista può comprendere e valutare l'impatto delle scelte terapeutiche sui costi, considerando eventuali sconti disponibili, promuovendo così un dialogo tra professionisti che a volte sono visti come portatori di interessi contrastanti. A tale scopo, nel modello sono stati inclusi campi che consentono di personalizzare la scelta del percorso di cura e il costo di acquisto dei farmaci in base ai contesti territoriali specifici. Il modello non ha tenuto in considerazione i costi indiretti, nonostante si tratti di una malattia con un impatto sociale significativo. I risultati dello studio hanno evidenziato i benefici del trattamento con brodalumab come seconda linea terapeutica, che si presenta come un'opzione efficace, sicura ed economicamente conveniente per il sistema sanitario italiano. Sulla base dei risultati ottenuti dall'analisi e delle considerazioni sviluppate, sarebbe auspicabile riscontrare i vantaggi in termini di efficacia, sicurezza e risparmi a lungo termine in futuri studi condotti su ulteriori dati provenienti da real world in aggiunta ai presenti, grazie all'applicazione sul campo di questo strumento, consentendo un'ulteriore validazione del modello e robustezza dei risultati.

DISCLOSURE

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

BIBLIOGRAFIA

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;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. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*. 2010 May;34(3):J314-21.
5. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2010 Mar-Apr;23(2):114-8.
6. Saraceno R, et al. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Mar;22(3):324-9.
7. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-271.
8. Levine D, Gottlieb A. Evaluation and management of psoriasis: an internist's guide. *Med Clin North Am*. 2009 Nov;93(6):1291-303.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Naldi L, Griffiths CE. 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.
14. 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.
15. 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
16. 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.
17. Rønholdt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 1;18(11):2297.
18. 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.
19. 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 Nov;25(11):1337-1344.
20. Gordon KB, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):345-56.
21. Langley RG, 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Di Matteo S, et al. Terapie biologiche e sequenze di trattamento per i pazienti con psoriasi a placche moderata-grave: un'analisi farmacoeconomica per il Sistema Sanitario Nazionale italiano. *Clinico Economics Italian Articles on Outcomes Research* Vol 17, Anno 2022, Pag 137-154.
30. Egeberg A, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis - A nationwide cohort stu-

- dy from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Apr;53:151979.
31. Marcellusi A, et al. Impatto economico dei biosimilari degli anti-TNF in Italia: una analisi di scenario. *GIHTAD* 2019; 12:6.
 32. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007 Apr;83(978):251-60.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Edson-Heredia E, et al. Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):18-23.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.



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

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it