

Lucia Aledda,¹ Federica Bocchio,² Oscar Bordignon,³ Raissa Mariani,⁴ Maria Scattareggia⁵

¹Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Sapienza, Roma; ²Farmacia Ospedaliera Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo-PV;

³Uff. Farmacista Ministero della Difesa; ⁴Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Milano - Farmacia Ospedaliera ASST Valle Olona - Ospedale di Gallarate; ⁵Farmacia Ospedaliera ASST Sette Laghi - Fondazione Macchi di Varese

Analisi di costo-efficacia di Fingolimod vs Interferone β 1a im nel trattamento della Sclerosi Multipla

Riassunto. La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa, cronica del sistema nervoso centrale che colpisce soprattutto i giovani adulti ed è caratterizzata da un forte impatto sociale ed economico sia per i pazienti che per i sistemi socio-sanitari. L'importo medio annuo per paziente con SM oscilla dai 23 mila euro per persone con disabilità lieve ai 63 mila euro per soggetti con disabilità grave e le recidive assorbono un elevato ammontare di risorse sanitarie. Una parte significativa dei costi è attribuibile ai farmaci e, tra questi, gli Interferoni beta (IFN), iniettabili, e Fingolimod, orale e più recente, hanno dimostrato di ridurre il numero di ricadute. La valutazione critica in termini di rapporto costo-efficacia, effettuata mediante l'utilizzo di un modello analitico decisionale costruito sulla base di dati di efficacia tratti dalla letteratura e di costo del nostro Sistema Sanitario Nazionale, con riferimento ai soli costi sanitari diretti, mostra come il trattamento con Fingolimod risulti essere dominante nei confronti di IM-IFN β -1a in termini di efficacia in virtù della riduzione del 52% del tasso annualizzato di ricadute in un anno, e dei conseguenti costi derivanti dalla gestione delle ricadute. A fronte di una documentata efficacia, il Fingolimod risulta essere più costoso dell' IM-IFN β -1a, ciò è dovuto al maggior costo d'acquisizione del Fingolimod. Nonostante tutte le limitazioni del modello farmacoeconomico, i risultati ottenuti offrono uno strumento utile per poter operare scelte razionali ed implementare politiche sanitarie orientate a garantire una maggior qualità dell'assistenza e una ottimizzazione delle risorse disponibili.

Parole chiave: Sclerosi Multipla, Fingolimod, Interferone β -1a im, analisi costo-efficacia.

INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa e cronica del sistema nervoso centrale diagnosticata per lo più tra i 20 e i 40 anni, con un rapporto donne/uomini di 2:1 e caratterizzata da un forte impatto sociale ed economico sia per i pazienti che per i sistemi socio-sanitari.^{1,2,3} Nel mondo si contano circa 2,5-3 milioni di malati, di cui 600.000 in Europa e 110.000 in Italia.^{1,2,3} La forma Recidivante Remittente (SMRR), più frequente (circa 85% dei casi), è caratterizzata da episodi acuti di malattia detti 'ricadute', alternati a periodi di benessere, o 'remissioni'.^{1,2,3}

Summary. Cost-Effectiveness Analysis of Fingolimod versus interferon β 1a im in multiple sclerosis' treatment.

Multiple Sclerosis (MS) is a neurodegenerative, chronic disease of the central nervous system that primarily affects young adults and is characterized by a strong social and economic impact for both patients and for health and social systems. The average yearly amount for patients with MS, ranging from 23000 euro for people with mild disabilities to 63000 euro for people with severe disability and relapses absorbs a high amount of health care resources. A significant part of cost is attributable to drugs and, among these, the injectables Interferons-beta (IFN) and oral and most recent fingolimod have been shown to reduce number of relapses. The critical evaluation in terms of cost effectiveness, carried out through a decision-analytic model built on the efficacy data from the literature and costs of our national health system, which considers only direct healthcare costs, shows as Fingolimod is dominant against IM-IFN β -1a in terms of efficacy upon the 52% reduction in annualized relapse rate per year and in resulting costs of relapse management. Faced with a proven efficacy, Fingolimod is more expensive than IM-IFN β -1a; this is due to cost acquisition of Fingolimod. Despite all the limitations of the pharmacoeconomic model, results obtained offer a useful tool to make rational choices and implement health policies oriented to ensure greater quality of care and optimization of available resources.

Key words: Multiple Sclerosis, Fingolimod, Interferone β -1a im, cost-effectiveness analysis.

Si stima che il costo sociale di un paziente con SM sia in media di 38 mila euro/anno, a cui si sommano 15 mila euro di costi intangibili, e cresce all' aumentare della gravità della malattia.⁴ L'importo oscilla dai 23 mila euro ai 63 mila euro per soggetti con disabilità grave, e le recidive assorbono un elevato ammontare di risorse sanitarie.⁴⁻⁵ Una parte significativa dei costi è attribuibile ai farmaci, che hanno dimostrato di ridurre il numero di ricadute, con un vantaggio per il paziente e per i sistemi sanitari poiché il costo del trattamento delle recidive aumenta sostanzialmente i costi della patologia.⁶ Gli Interferoni beta (IFN) iniettabili sono farmaci da tempo utilizzati nel trattamento della SM. Il Fingolimod, farmaco

più recente, è stato il primo trattamento orale approvato per SM attiva nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying, o per SM grave ad evoluzione rapida. Considerata la disponibilità di farmaci con impatto clinico documentato e significativo onere economico, e la continua disponibilità di nuovi trattamenti, si rende necessario condurre un'analisi farmaco-economica al fine di poter operare scelte razionali in un contesto di risorse limitate. L'obiettivo del lavoro è stato quello di valutare il rapporto costo-efficacia del Fingolimod vs IFN intramuscolo attraverso l'utilizzo di un modello farmaco-economico.

MATERIALI E METODI

È stato sviluppato un modello decisionale analitico ad albero per valutare il rapporto costo efficacia, nel contesto italiano, di due farmaci utilizzati nel trattamento della SM. Il modello è stato costruito sulla base di dati di efficacia dell'unico studio head to head presente in letteratura (studio TRANSFORMS) relativo a Fingolimod condotto su un'ampia gamma di popolazione i cui risultati possono costituire una buona proxy anche nel contesto reale e dei prezzi/costi del nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN).⁷

I due trattamenti confrontati sono stati IFN β -1a 30 mcg intramuscolo (IM-IFN β -1a, Avonex®) somministrato una volta a settimana e Fingolimod 0.5 mg (Gilenya®) somministrato oralmente una volta al giorno. I due rami del nostro modello hanno permesso di differenziare i costi per i pazienti che presentavano ricadute vs quelli che non ne presentavano.

Nello studio TRANSFORMS venivano confrontati due dosaggi di Fingolimod (0,5 mg e 1,25 mg) versus IM-IFN β -1a per un anno in pazienti con SM recidivante-remittente.⁷ L'orizzonte temporale sul quale era condotta l'analisi era di un anno. L'endpoint primario di efficacia dello studio era il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) valutato a 12 mesi, e questo è stato selezionato come dato di misura dell'efficacia nel modello.

Il modello è stato costruito secondo la prospettiva del SSN, tenendo conto esclusivamente dei costi diretti sanitari, in particolare il prezzo d'acquisizione dei farmaci, il costo degli esami/visite di monitoraggio dei pazienti e il costo di trattamento delle ricadute. La valutazione dei costi delle strategie farmacologiche impiegate è stata effettuata considerando la dose giornaliera/settimanale, il numero di unità posologiche per confezione, la dose per siringa/capsula espressa in mcg/mg, il costo per confezione, le confezioni consumate all'anno e infine il costo totale del trattamento sulla base delle informazioni contenute nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Il costo d'acquisizione dei farmaci per l'anno

2015 è stato calcolato in base ai risultati delle gare d'acquisto della Regione Lombardia e ASL di Cagliari, al fine di evidenziare eventuali differenze inter-regionali, considerata la disponibilità dei dati di costo delle due realtà. I costi degli esami/visite di monitoraggio e i costi delle ricadute invece, poiché non deducibili da tali realtà, sono stati desunti da una valutazione economica condotta dall'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine nell'anno 2013 e sono stati definiti rispettivamente in base alle tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ed ambulatoriale mediante un sistema di calcolo dei costi di ogni episodio di ricovero;⁸ trattandosi di un'azienda ospedaliera italiana tali costi possono essere adattabili alle altre realtà in analisi. Gli eventi avversi e i relativi costi non sono stati inclusi nel modello.

I risultati del modello sono stati infine sottoposti ad analisi di sensibilità deterministica univariata al fine di identificare valori soglia, che generano una modifica dei risultati rispetto al caso base e per testare variabili che impattano maggiormente sul risultato finale del modello.^{9,10} I parametri che sono stati fatti variare sono: riduzione del tasso di recidiva e il costo totale medio a paziente rispettivamente del +/- 10% e del +/- 10% mantenendo gli altri parametri costanti, per determinare l'effetto sul costo incrementale per la ricaduta evitato.

RISULTATI

Il tasso di ricaduta annualizzato o annualized relapse rate (ARR), definito come il numero di recidive confermate nel corso di 12 mesi, ricavato dallo studio TRANSFORMS è riportato in Tabella 1.

Tabella 1. Misure di efficacia

Trattamento	Tasso di ricadute annualizzato (95% CI)	Rapporto ARR	p value
IM-IFN β -1a, Avonex® 30 mcg	0.33 (0.26 - 0.42)	0,48	p <0,001
Fingolimod, Gilenya® 0,5 mg	0.16 (0.12 - 0.21)		

Dallo studio si evince una significativa riduzione dell'ARR valutato a 12 mesi nel braccio di pazienti trattato con Fingolimod (rapporto tra i due ARR pari a 0,48) che corrisponde ad una riduzione del 52% delle ricadute nei pazienti trattati con Fingolimod rispetto ad IM-IFN β -1a. Analizzando il costo d'acquisto dei farmaci, si evince che il costo annuale per singolo paziente per un trattamento con IM-IFN- β è di € 9.864,40; la medesima analisi effettuata sul Fingolimod evidenzia una lieve differenza inter-regionale: € 19.976,32 (ASL Cagliari) vs €20.325,76 (Regione Lombardia) (Tabella 2).

Tabella 2. Costi della terapia farmacologica

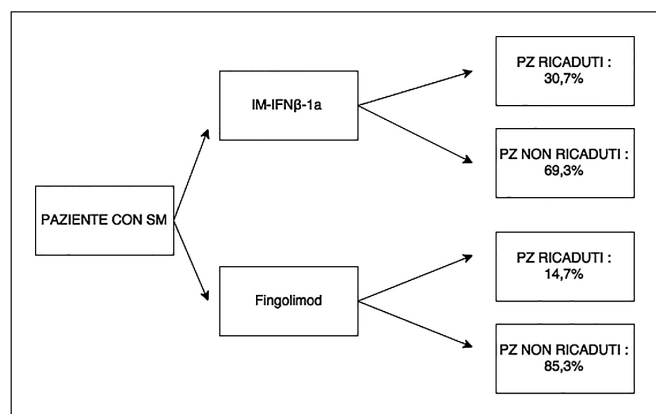
Trattamento	Confezione	Posologia	Costo unitario Ospedaliero (€)	Costo per confezione (€)	N. confezioni/anno	Costo trattamento/ anno (€)
IM-IFNβ-1a, Avonex®	4 siringhe 30 mcg	30 mcg a settimana	189,70 (R. Lomb e ASL CA)	758,80	13	9.864,40
Fingolimod, Gilenya®	28 cps 0,5 mg	0,5 mg die	55,84 (R. Lomb) 54,88 (ASL CA)	1.563,52 1.536,64	13	20.325,76 19.976,32

I costi medi di monitoraggio e di gestione delle ricadute per paziente affetto da SM ed in trattamento con ognuno dei due farmaci sono desunti dallo studio di Guarrera. Lo studio riporta che i costi sono maggiori per IM-IFNβ-1a che per Fingolimod, come evidenziato in Tabella 3. Alla voce altri costi sono compresi: il costo (espresso in tempo persona/infermiere) per il prelievo e spedizione per la ricerca degli anticorpi anti-Interferone nel caso dell' IM-IFNβ-1a, mentre per Fingolimod comprende il costo del Day Hospital per prima somministrazione e relativo controllo della bradicardia. Il costo di gestione della ricaduta nello studio era stato calcolato facendo un' analisi solo sui costi variabili che ha portato al costo di un DH neurologico pari a circa 685€.

Tabella 3. Costi di monitoraggio e costo delle ricadute

Costi di gestione (€)		
Monitoraggio	Interferoni	Fingolimod
Esami ematochimici	521,8	226,9
Visite (neurologia, endocrinologia, oculistica)	74,8	103,7
Esami strumentali (RMN, RX torace, OCT, ECG)	420,9	488,4
Personale per training/somministrazione	40,95	-
Altri costi	15,96	106,3
Totale	1.074,41	925,3
Ricaduta (costo DH senza Farmaci) con costi semifissi	685	685

Dallo studio TRANSFORMS sono stati ricavati i pazienti ricaduti e non ricaduti in termini percentuali nei due bracci di trattamento come riportato nel diagramma ad albero qui sotto.



Sulla base di questi dati percentuali, considerato un campione di 100 pazienti, sono stati quindi calcolati i relativi costi per i pazienti ricaduti e non, come indicato in Tabella 4. I costi delle ricadute sono stati pesati per la percentuali di ricadute ottenuta dall'ARR rispettivamente di IM-IFNβ-1a (33) e di Fingolimod (16), ottenuti dallo studio TRANSFORMS, per le due realtà considerate.

Combinando i dati di costo per pazienti ricaduti e non, per ciascun farmaco in analisi, si ottengono i costi totali trattamento per il campione di pazienti considerato, riportati in Tabella 5.

In Tabella 5 si riporta anche il valore sintetico di ICER (rapporto costo-efficacia incrementale) dato dal rapporto tra i delta di costo e il delta di efficacia dei farmaci in analisi. Il delta d'efficacia è stato calcolato applicando la riduzione dell'ARR del 52% di Fingolimod al numero di pazienti ricaduti nel braccio con IM-IFNβ-1a (30,7).

L'analisi di costo efficacia incrementale mostra come il trattamento con Fingolimod risulti essere dominante nei confronti di IM-IFNβ-1a in termini di efficacia in virtù della riduzione del 52% del tasso annualizzato di ricadute in un anno rispetto a IM-IFNβ-1a, e pertanto dei conseguenti costi derivanti dalla gestione delle ricadute. A fronte di una documentata efficacia il Fingolimod risulta essere più costoso dell' IM-IFNβ-1a, ciò è legato al maggior costo d'acquisizione.

L'analisi di sensibilità con variazione del tasso annualizzato di ricadute (+/- 10%) e costo medio paziente (+/- 10%) riporta i diversi scenari:

A) Variazione efficacia - 10% (ARR 46,8%)
 Fingolimod -> paz ricaduti: 16,3%; pz non ricaduti: 83,7%;
 delta efficacia 14,4 (46,8% di 30,7);
 ricadute con Fingolimod applicando il 46,8% a 33 è 15,4.
 33-15,4 = 17,6
 ICER (ΔC/ ΔE) = 1.020.677,00/14,4 = € 70.880,35 (Reg Lombardia); 985.733,00/14,4 = € 68.453,68 (ASL CA)

B) Variazione efficacia +10% (ARR 57,2%)
 Fingolimod -> paz ricaduti: 13,1% ; pz non ricaduti: 86,9%;
 delta efficacia 17,6 (57,2% di 30,7);
 ricadute con Fingolimod applicando il 57,2% a 33 è 18,9.
 33-18,9 = 14,1
 ICER (ΔC/ ΔE) = 1.018.279,50 /17,6 = € 57.856,79 (Reg Lombardia); 983.335,50/17,6 = € 55.871,34 (ASL CA)

Tabella 4. Costi totali per pazienti ricaduti e non ricaduti con i diversi trattamenti

PAZIENTI RICADUTI				
Trattamento	Costo acquisizione farmaco (€)	Costo di monitoraggio (€)	Costo ricadute pesato (€)	Totale (€)
IM-IFN β -1a	302.824,80	32.984,08	22.605,00	358.413,88
Fingolimod R.Lom	298.788,67	13.601,91	10.960,00	323.350,58
Fingolimod Asl CA	293.651,90	13.601,91	10.069,50	317.323,31
PAZIENTI NON RICADUTI				
Trattamento	Costo acquisizione farmaco (€)	Costo di monitoraggio (€)	Costo ricadute pesato (€)	Totale (€)
IM-IFN β -1a	683.602,92	74.455,92	0,00	758.058,84
Fingolimod R.Lom	1.733.787,33	78.928,09	0,00	1.812.715,42
Fingolimod Asl CA	1.703.980,10	78.928,09	0,00	1.782.908,19

Tabella 5. Risultati Rapporto di costo Efficacia incrementale (ICER) per i diversi trattamenti

Trattamento	Totale costo (€)	Delta costo (ΔC)	Delta Efficacia (ΔE)	ICER ($\Delta C / \Delta E$)
IM-IFN β -1a	1.116.485,00	1.019.581,00 (R.Lomb)	16	63.723,81 (R.Lomb)
Fingolimod	2.136.066,00 (R.Lomb) 2.101.122,00 (ASL CA)	984.637,00 (ASL CA)		61.539,81 (ASL CA)

C) Variazione costi + 10%

ICER ($\Delta C / \Delta E$) = 1.121.539,10/16 = € 70.096,19 (Reg Lombardia); 1.083.100,70/16 = € 67.693,79 (ASL CA)

D) Variazione costi - 10%

ICER ($\Delta C / \Delta E$) = 917.622,90/16 = € 57.351,43 (Reg Lombardia); 886.173,30/16 = € 55.385,83 (ASL CA)

L'analisi di sensibilità ad una via conferma la validità del caso base.

DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'analisi farmacoeconomica proposta ha evidenziato la riduzione dei costi delle ricadute per i pazienti in trattamento con Fingolimod, per via di una maggiore efficacia di tale farmaco con una riduzione del 52% del tasso annualizzato di ricadute rispetto a IM-IFN β -1a. Tuttavia il costo di acquisizione del Fingolimod, più elevato dell' IM-IFN β -1a, impatta notevolmente sul rapporto costo efficacia. I risultati sono anche sottoposti ad analisi di sensibilità che ne ha confermato la validità.

Il lavoro proposto presenta tuttavia alcuni limiti. La popolazione inclusa nello studio TRANSFORMS, preso come riferimento, era rappresentata soprattutto da pazienti con forme lievi di SM che non corrisponde esattamente alla stessa per cui il farmaco Fingolimod è utilizzato nella pratica clinica.

La riduzione di recidiva, considerata come parametro di riferimento dell'efficacia, basato su uno studio di un anno potrebbe essere inadeguata per un modello che tratta una malattia cronica. Inoltre, considerare la riduzione del tasso

di recidiva annualizzato come esito primario del modello, piuttosto che la progressione della disabilità sostenuta, potrebbe rappresentare un ulteriore limite poiché la progressione della disabilità varia tra i pazienti e nel corso del tempo, comportando anche un consumo di risorse nel lungo periodo, pertanto l' impatto economico di una recidiva di SM non rappresenta pienamente l' onere di questa malattia. Tuttavia il costo per ricaduta evitato può essere più rilevante per il SSN, perché è una misura di economicità a breve termine (bilanci annuali).

Il modello proposto inoltre assume i pazienti aderenti al trattamento al 100% per entrambi i farmaci e pertanto le ricadute e i costi sono calcolati in funzione di ciò. L'aderenza è uno dei fattori fondamentali che contribuiscono ad un uso efficiente delle terapie.¹¹ Nello specifico, come dimostrato nel lavoro di Tan et al, l'aderenza al trattamento dei pazienti con SMRR riduce il tasso di ospedalizzazioni e ricadute.¹² Un'altra limitazione può essere rappresentata dalla deduzione dei costi legati alle ricadute dallo studio condotto dall'Università di Udine perché difficili da reperire nelle nostre aziende, in quanto, benché adattabili, non sono stati calcolati nei due contesti in analisi. Inoltre, l' analisi condotta considera solo i costi sanitari diretti, ma probabilmente, i costi sanitari indiretti legati per esempio alla perdita di produttività potrebbero mostrare, alla luce della forte riduzione del numero di ricadute nel trattamento con Fingolimod, una riduzione importante. Infine, come descritto precedentemente, gli eventi avversi e i relativi costi non sono stati inclusi nel modello.

A nostra conoscenza, ad oggi, non sono reperibili in letteratura valutazioni economiche effettuate nel panorama italiano, che considerano i costi diretti sanitari e i costi

legati alle ricadute, nel breve termine nei pazienti trattati con Fingolimod vs Interferone beta 1-a intramuscolo. Pertanto, nonostante tutte le limitazioni, i risultati ottenuti nel modello offrono uno strumento utile a supporto dei policy maker nelle decisioni di allocazione delle risorse (negoiazione del prezzo e rimborso del farmaco), che permette di valutare se il prezzo proposto per il farmaco quale il Fingolimod è commisurato al beneficio clinico e se tale costo è sostenibile per l'intero sistema sanitario. Analisi come quella proposta sono utilizzate dai vari attori dei sistemi sanitari, per poter operare scelte razionali ed implementare politiche sanitarie orientate a garantire una maggior qualità dell'assistenza ed una ottimizzazione delle risorse disponibili. Da un punto di vista economico l'introduzione del Fingolimod in sostituzione dell'Interferone comporterebbe un incremento di spesa importante, dovuto al maggior costo di acquisizione del farmaco, pertanto sarebbe utile una sua rinegoiazione del prezzo. Questo è molto importante in un contesto quale quello sanitario nazionale in cui le risorse sono limitate.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.aism.it> (ultimo accesso 15/07/2016)
2. Canal N, Ghezzi A, Zaffaroni M. Sclerosi multipla. Attualità e prospettive. Milano: Elsevier, 2011.
3. Jack S, Burks MD, Kenneth P, Johnson MD. Multiple sclerosis: diagnosis, medical management, and rehabilitation. New York: Edizioni Demos, 2000.
4. Ponzio M, Gerzeli S, Brichetto G, et al. Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurol Sci* 2015; 36: 227-34.
5. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2006a;7 Suppl 2:S96-104.
6. O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR, et al. Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. *BMC Health Serv Res* 2003;3:17-28.
7. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral Fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
8. Guarrera GM, Furian C, Eleopra R, Cutuli D, et al. Health Technology Assessment Fingolimod QIJP 2013; 2(11).
9. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
10. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al; ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines- CHEERS Good Reporting Practices Task Force. 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;16(2):231-50.
11. Serup J, Lindblad AK, Maroti M, et al. To follow or not to follow dermatological treatment – a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2006;86:193-7.
12. Hiangkiat T, Qian C, Sonalee A, et al. *Impact of Adherence to Disease-Modifying Therapies on Clinical and Economic Outcomes among Patients with Multiple Sclerosis*. Springer Healthcare, 2011.

Indirizzo dell'Autrice:
Federica Bocchio
Viale Libertà, 14E
27100 Pavia (PV)
E-mail: bocchiofederica@gmail.com