



“Focus on sclerosi multipla: il Farmacista del SSN tra clinica, terapia e innovazione”

Palermo, 7 maggio 2015

Davide Integlia, PhD

L'importanza della Farmacoeconomia

I fondi destinati alla sanità non sono illimitati, per tale motivo, oltre all'*efficacia* di un intervento sanitario ed ai *rischi* che esso può comportare, viene data sempre più rilevanza ad una terza variabile:
il suo **costo**.

Una analisi farmaco-economica **valuta l'impatto sulla salute e l'impatto economico dei trattamenti farmacologici**.



Costi e Benefici

COSTI

Costi diretti: risorse consumate per fornire la prestazione (organizzativi, di funzionamento e sostenuti dal paziente)

Costi indiretti: i mancati guadagni legati all'inabilità del paziente (lucro cessante)

Costi intangibili: costi psicologici di paziente e familiari legati alla patologia

BENEFICI

Benefici diretti: costi per diagnosi, cura e riabilitazione dovuti alla malattia e risparmiati grazie al successo del trattamento terapeutico/intervento

Benefici indiretti: Guadagni legati al lavoro del soggetto trattato che si sarebbero interrotti a causa di malattia o morte

Benefici intangibili: Qualità della vita, minore disagio psicologico di paziente e familiari legati alla patologia

I principali modelli di analisi

Esistono quattro principali modelli di analisi farmacoeconomica:



1. **Analisi di minimizzazione dei costi (o cost-minimization analysis o CMA):** a determinare quale sia il trattamento più economico selezionandolo tra più alternative equi-efficaci aventi finalità terapeutiche simili.

2. **Analisi costo/efficacia (o cost/effectiveness analysis o CEA):** serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio (esprimendo il beneficio in unità cliniche o fisiche) nel confronto tra due o più trattamenti finalizzati al medesimo obiettivo terapeutico ma aventi efficacia clinica differente.

3. **Analisi costo/beneficio (o cost/benefit analysis o CBA):** serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio (monetizzando sia il costo che il beneficio clinico); si esegue nel confronto tra due o più trattamenti finalizzati al medesimo scopo terapeutico e aventi efficacia clinica differente.

4. **Analisi costo/utilità (o cost/utility analysis o CUA):** serve a calcolare il rapporto tra costo e Beneficio, esprimendo il beneficio in unità cliniche che incorporano una stima della qualità della vita dei pazienti (i cosiddetti QALYs o quality-adjusted life years). Per i restanti aspetti, l'analisi costo/utilità ha le stesse caratteristiche dell'analisi costo/efficacia [1].

L'analisi costo-efficacia



Permette i confrontare due (o più) trattamenti alternativi per la cura di una determinata condizione in termini di costi monetari per unità di efficacia [3].

Unità di efficacia:

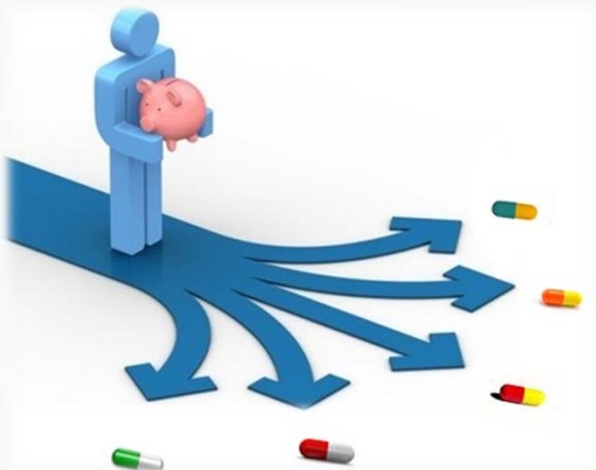
Unità «naturale» come la riduzione della percentuale di colesterolo, gli anni di vita guadagnati, n. di vite risparmiate ecc..[2]

Unità di costo:

moneta e anno di riferimento [2]

Scelgo l'alternativa con costo unitario minore o, a parità di costo, l'alternativa con il flusso massimo di efficacia [3].

L'utilizzo della CEA in ambito sanitario



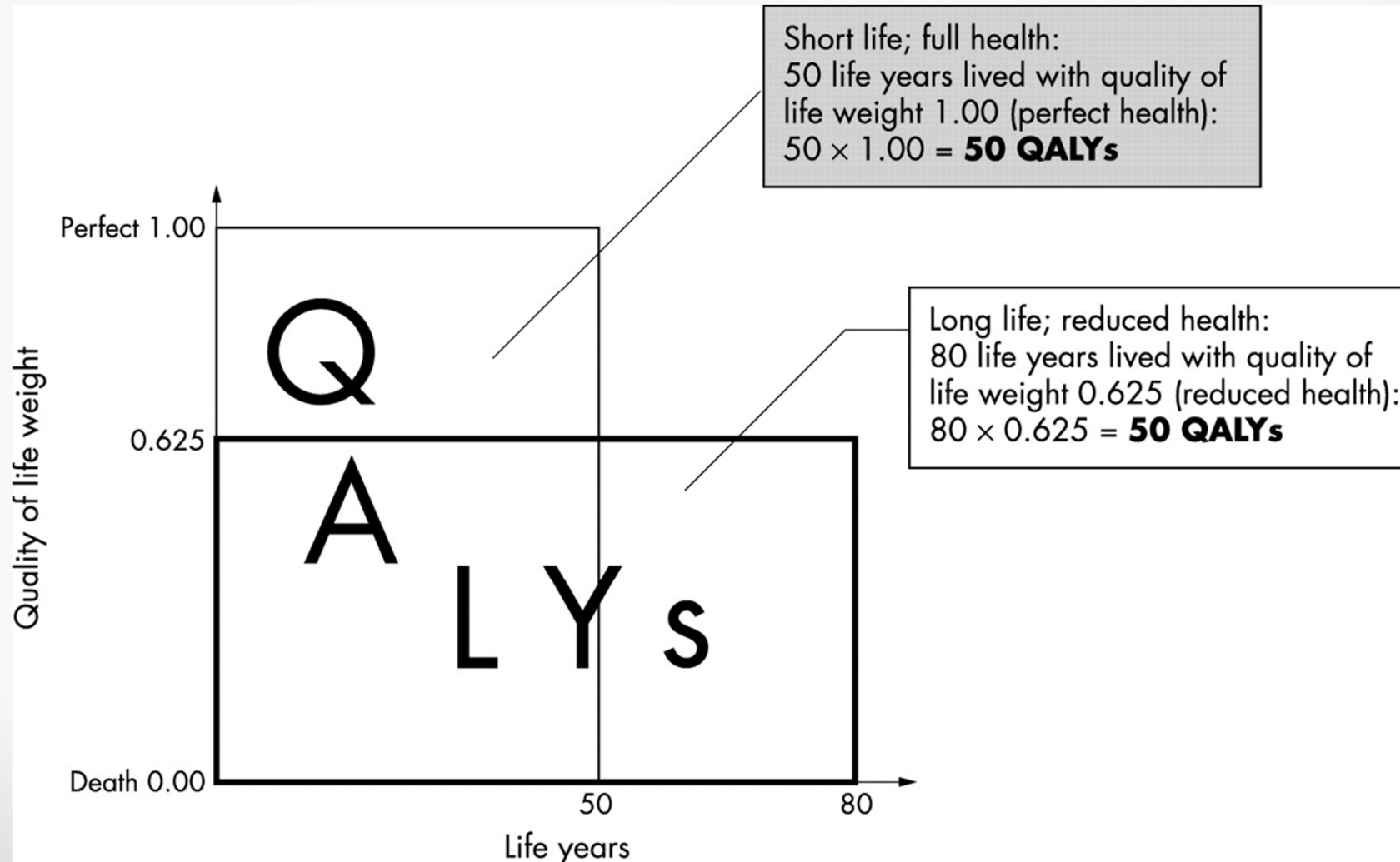
Scegliere verso quale trattamento terapeutico, tra le opzioni disponibili, investire le risorse massimizzando i benefici ottenibili espressi in unità di efficacia [3]

Raggiungere un livello di efficacia obiettivo, sostenendo il minor costo possibile [3]

In sanità è un utile strumento per valutare alternative che hanno come risultato:

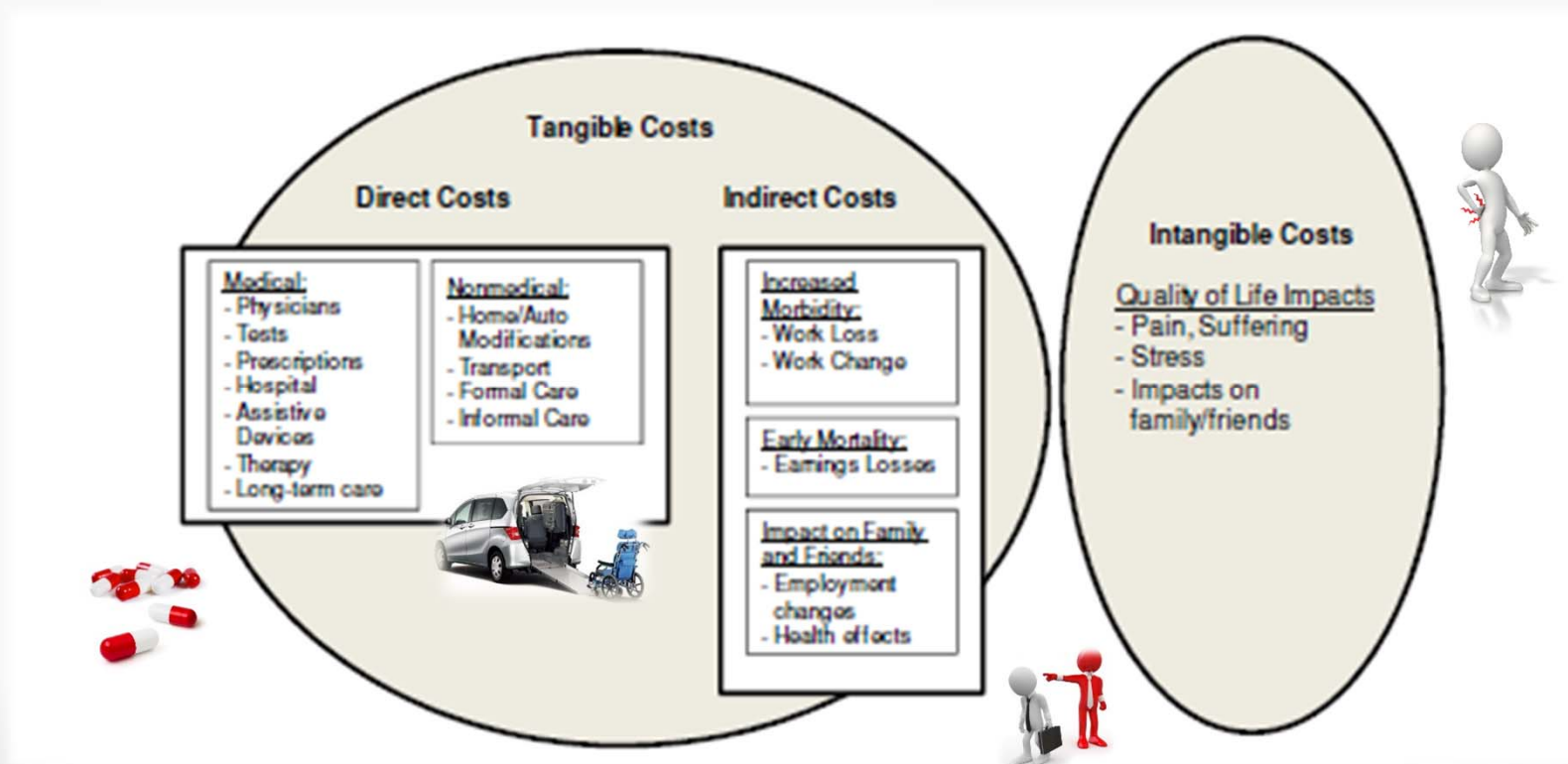
- un diverso volume di giorni di ricovero,
- visite ambulatoriali,
- tasso di mortalità...[3]

Perché utilizzare la «valutazione economica»?



Quali sono i costi della Sclerosi Multipla?

La Sclerosi Multipla presenta molteplici costi, sia in termini economici, sia in termini di qualità della vita dei pazienti [4].



I costi monetari della Sclerosi Multipla



Country	Total Direct Medical Cost (2007 Int'l Dollars)	Total Direct Non-Medical Cost (2007 Int'l Dollars)	Total Indirect Costs (2007 Int'l Dollars)	Total Cost (2007 Int'l Dollars)
Australia	\$18,809	\$16,167	\$6,890	\$41,866
Austria	\$20,738	\$10,010	\$17,569	\$48,317
Belgium	\$13,746	\$10,108	\$13,267	\$37,121
Canada	\$3,162	\$2,421	\$15,932	\$21,514
France	\$6,078	\$4,718	\$5,582	\$16,378
Germany	\$20,246	\$6,986	\$19,946	\$47,178
Italy	\$13,001	\$19,225	\$13,237	\$45,462
Netherlands	\$9,845	\$8,910	\$15,849	\$34,605
Norway	\$10,995	\$12,472	\$31,023	\$54,489
Poland	\$3,495	\$2,713	\$11,423	\$17,631
Spain	\$15,973	\$16,498	\$11,544	\$44,015
Sweden	\$15,431	\$21,607	\$17,427	\$54,465
Switzerland	\$10,211	\$13,365	\$14,473	\$38,048
United Kingdom	\$10,969	\$19,858	\$17,995	\$48,822
United States	\$23,975	\$7,844	\$18,888	\$50,707
Weighted average ^a	\$13,198	\$11,383	\$16,755	\$41,335

^aWeighted by prevalence of MS in each country.

La tabella mostra il **costo medio totale per persona con SM nel 2007** [4].

Annual Costs of Multiple Sclerosis for 15 Reference Countries, 2007 Euros*

	Early Retirement	Informal Care	DMDs	Professional Home Care	Hospitalisations	Other Prescriptions	All Other Costs	Total Costs
Australia	€ 4,453	€ 8,972	€ 5,879	€ 729	€ 1,138	€ 233	€ 11,408	€ 32,812
Austria	€ 13,433	€ 5,637	€ 4,657	€ 1,272	€ 1,995	€ 1,966	€ 8,908	€ 37,869
Belgium	€ 8,844	€ 5,584	€ 5,210	€ 1,293	€ 1,688	€ 456	€ 6,018	€ 29,094
Canada	€ 2,637	--	--	€ 949	€ 456	€ 541	€ 12,279	€ 16,862
France	€ 4,015	€ 2,707	€ 2,149	€ 520	€ 534	€ 335	€ 2,576	€ 12,836
Germany	€ 13,369	€ 4,074	€ 8,530	€ 413	€ 1,890	€ 906	€ 7,795	€ 36,976
Italy	€ 9,965	€ 13,049	€ 4,331	€ 1,361	€ 957	€ 1,020	€ 4,948	€ 35,631
Netherlands	€ 11,840	€ 3,252	€ 3,879	€ 2,498	€ 513	€ 447	€ 4,693	€ 27,121
Norway	€ 21,080	€ 3,368	€ 2,569	€ 3,585	€ 886	€ 391	€ 10,827	€ 42,706
Poland	€ 8,216	€ 1,557	€ 1,236	€ 299	€ 307	€ 193	€ 2,011	€ 13,818
Spain	€ 8,145	€ 10,335	€ 6,521	€ 1,124	€ 1,151	€ 335	€ 6,887	€ 34,497
Sweden	€ 11,460	€ 3,936	€ 4,506	€ 11,973	€ 807	€ 565	€ 9,441	€ 42,687
Switzerland	€ 10,959	€ 4,292	€ 3,824	€ 4,447	€ 237	€ 562	€ 5,499	€ 29,820
United Kingdom	€ 13,786	€ 11,991	€ 2,203	€ 2,133	€ 528	€ 727	€ 6,897	€ 38,265
United States	€ 11,524	€ 3,885	€ 13,515	€ 692	€ 784	€ 2,068	€ 7,274	€ 39,742

Obiettivi della valutazione economica nella SM



In ITALIA i costi diretti e farmacologici sono inferiori rispetto ai costi indiretti e sociali

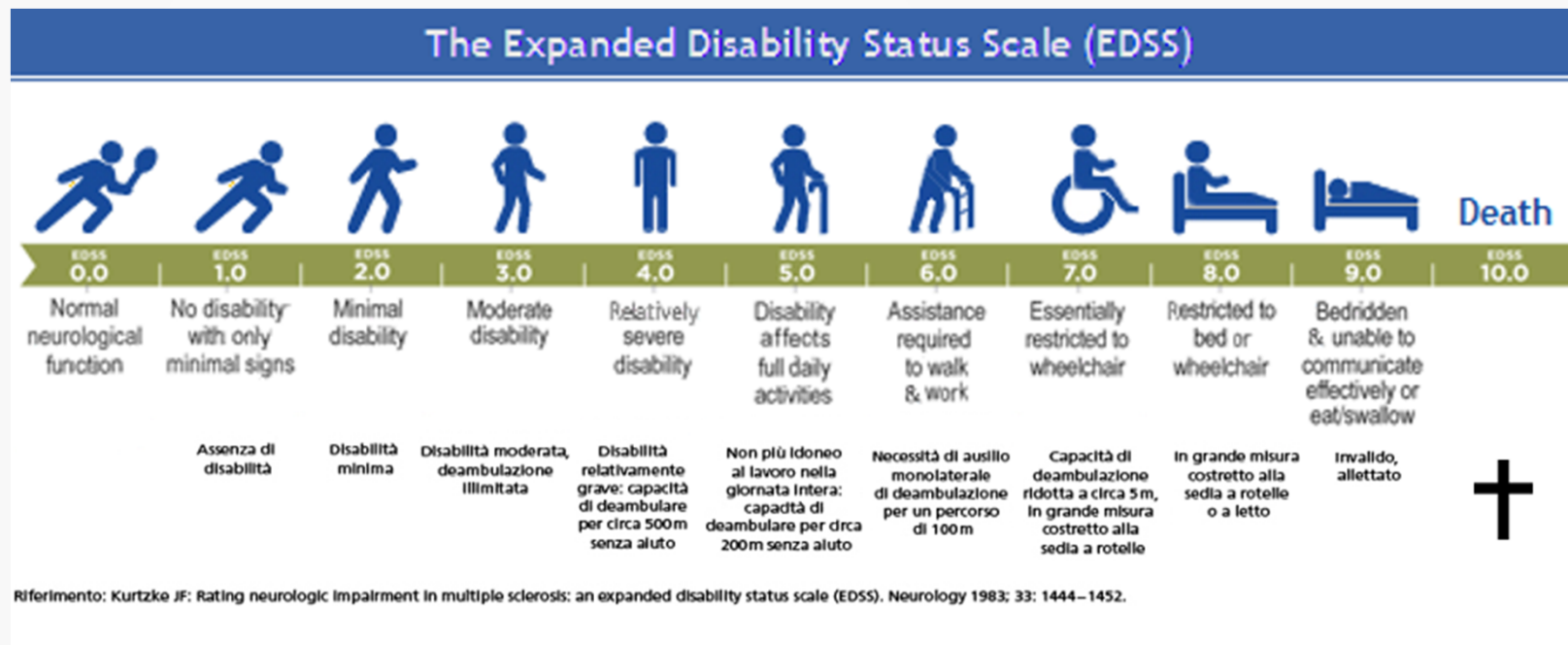
Per **razionalizzare** la spesa per la SM, bisogna influire parallelamente sui costi diretti e indiretti

La valutazione economica nella SM deve necessariamente tenere in considerazione le spese di tutto il «**setting assistenziale**» della malattia, e prendere in considerazione l'impatto delle terapie sui costi diretti ma soprattutto su quelli indiretti, vista la maggiore ampiezza di questi ultimi rispetto ai primi

L'EDSS ed i costi economici delle ricadute



Expanded Disability Status Scale (EDSS, Scala di Invalidità Espansa) ha lo scopo di valutare il livello di disabilità delle persone con SM.



Il costo di gestione di una recidiva dipende dalla gravità dei sintomi, più ci spostiamo verso un EDSS alto, maggiore sarà il costo medio annuo [5].

L'EDSS ed i costi economici delle ricadute



Le **recidive** possono essere suddivise in episodi di intensità [5]:

BASSA: EDSS<3 (LOW)

MEDIA: EDSS 4-6.5 (MODERATE)

ALTA: EDSS>7 (HIGH)

Nome Studio	Costo recidiva «LOW»	Costo recidiva «MODERATE»	Costo recidiva «HIGH»
K. O'Connell et al., 2014 (Irlanda) [5]	€503 (0–€1317)	€1395 (€658–€4563).	€8862 (€1512 - €38,587)

K. O'Connell et al., 2014 (Irlanda)	Costo medi diretti	Costi medi indiretti
Recidiva «LOW»	€400 (range: €0–€985)	€104 (range: €0–€1125)
Recidiva «Moderate»	€972 (range: €658–€1441)	€438 (range: €0–€3645)
Recidiva «HIGH»	€5421 (range: €989 to €19,795)	€3441 (range: €0–€34,239)



I costi della SM in Italia

Recenti dati AISM [6,7] affermano che:

72.000 italiani
sono affetti da SM

Costi sanitari diretti:
30% spesa totale

Assistenza, costi del
paziente, caregivers:
70% spesa totale

Il costo medio annuo
della SM: tra 20mila
e 39mila€

IL COSTO SOCIALE DELLA SCLEROSI MULTIPLA IN ITALIA



38 MILA €

COSTO ANNUO PER PERSONA NEL 2011

23 MILA €
DISABILITA' LIEVE



63 MILA €
DISABILITA' GRAVE

Un paziente con
frequenti recidive
costa 3,5 volte di più

L'incremento dei
costi è associato alla
gravità della malattia

I malati gravi costano
più sui costi indiretti:
>50% spese per
<20% malati

I costi di
riabilitazione: 3.418,4
€ (26,7% dei costi
sanitari)

Costi intangibili:
15.000 €

I costi della SM in Sicilia



La prevalenza degli assistiti dalle **strutture sanitarie siciliane** risulta in **aumento**.

Studio Trilogy (Suppl. ord. G.U. sicilia n.45, 24-10- 2014)[8]	2007	2008	2009	2010
Prevalenza pazienti con SM afferenti alle strutture sanitarie della regione Sicilia, per 100.000 abitanti	67,8	89,6	101,4	109,9

Costo medio annuale per
paziente 8548,7€ [9]

I costi maggiori sono
dovuti alle terapie
(erogazione diretta e
ricoveri)

Pazienti [9]	Costo Ricoveri ordinari	Costo day-hospital	Percentuale ricoverati
Trattati	1529,6	851,6	67,61%
Non trattati	2796,7	1012,5	97,5%

I costi della SM in Sicilia



Il n. dei i pazienti con SM che saranno eleggibili al **trattamento con farmaci per malattia ad elevata attività in Sicilia** è destinato a salire [10]...

Tabella 27: Stima pazienti eleggibili al trattamento per la regione Sicilia

Anno	2015	2016	2017	2018	2019
PZ attesi	815	889	970	1058	1155

Rielaborazioni tramite modello statistico di dati interni e fonti esterne multiple tra cui uno studio STETHOS basato su 70 referenti Neurologi dei centri MS intervistati ogni 3 mesi. Per esperienza, la metodologia utilizzata potrebbe inevitabilmente sottostimare o sovrastimare la dimensione dell'effettivo mercato regionale che è in costante aggiornamento. Tuttavia queste rappresentano le migliori stime a disposizione della Azienda.

...Quindi è necessario risparmiare sui costi DIRETTI, ma anche su quelli INDIRETTI

**Tabella 26: Stima dei costi di acquisto del farmaco di intervento e dei comparatori
(prezzi ex factory al netto di sconti mandatori di Legge)**

Trattamento	Costo trattamento/anno	Costo trattamento per 2 anni
Lemtrada (5 flaconcini, primo anno)	€ 25.848,2	€ 41.357,1
Lemtrada (3 flaconcini, secondo anno)	€ 15.508,9	
Gilenya	€ 18.529,45	€ 37.058,9
Tysabri	€ 20.223,57	€ 40.447,1

Focus sulle terapie farmacologiche della SM



Obiettivi:

- remissione della fase attiva della malattia,
- prolungamento della fase di remissione
 - modifica del decorso della malattia
 - Il sollievo dai sintomi

Farmaci più usati:

- immunomodulanti,
- immunosoppressori,
- neurotrofici [11].

Mario Alberto Battaglia, Presidente della FISM ha affermato che «*Investendo nella ricerca innovativa e nella riabilitazione si potrebbe arrivare a ritardare o prevenire la progressione della malattia riducendo i costi economici e aumentando la qualità della vita delle persone con SM [6]*».

Focus sulle terapie farmacologiche della SM



Farmaci più usati per pazienti con **elevata gravità di malattia e recidive**:

Natalizumab (Tysabri)
Fingolimod (Gilenya) [10]



Normativa riguardante la popolazione di riferimento:

1. Pazienti con **un'elevata attività di malattia** nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con interferone beta o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.
2. Pazienti con **sclerosi multipla recidivante-remittente grave** ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata. [10]

Focus sulle terapie farmacologiche della SM



L'AIMS cita Tra le terapie più innovative l'importanza della ricerca e delle terapie considerate innovative: Cladribina, **Alemtuzumab**, Daclizumab, Rituximab, Laquinimod [12].

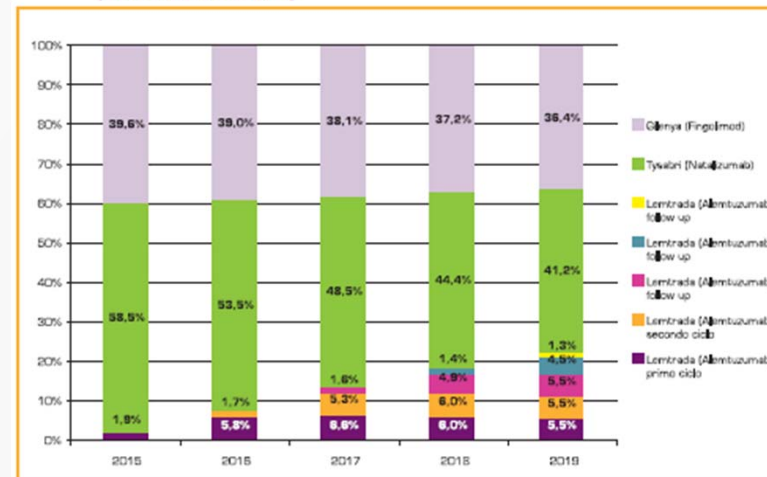
Scenario senza utilizzo di Alemtuzumab (Lemtrada)

Figura 6: Ripartizione pazienti in funzione dell'attuale trattamento somministrato (scenario senza Lemtrada)



Scenario con utilizzo di Alemtuzumab (Lemtrada)

Figura 7: Ripartizione pazienti in funzione dell'attuale trattamento somministrato (scenario con Lemtrada)



L'importanza della valutazione economica per la cura dei pazienti con SM nella Regione Sicilia



La valutazione economica consente di scegliere la migliore terapia disponibile sia in termini di benefici attesi sia di costi.

Tabella 29: Confronto tra costi mensili, anno per anno, nello scenario con e senza Lemtrada					
Costo mensile per paziente ad elevata attività di malattia SICILIA	2015	2016	2017	2018	2019
Senza Lemtrada	€ 2.078	€ 2.090	€ 2.101	€ 2.111	€ 2.119
Con Lemtrada	€ 2.088	€ 2.113	€ 2.092	€ 2.029	€ 1.962
Differenza	€ 10	€ 23	-€ 8	-€ 82	-€ 157
				TOTALE	-€ 214
In nero i costi incrementali, in rosso (e con segno negativo) i risparmi.					

L'importanza della valutazione economica per la cura dei pazienti con SM nella Regione Sicilia



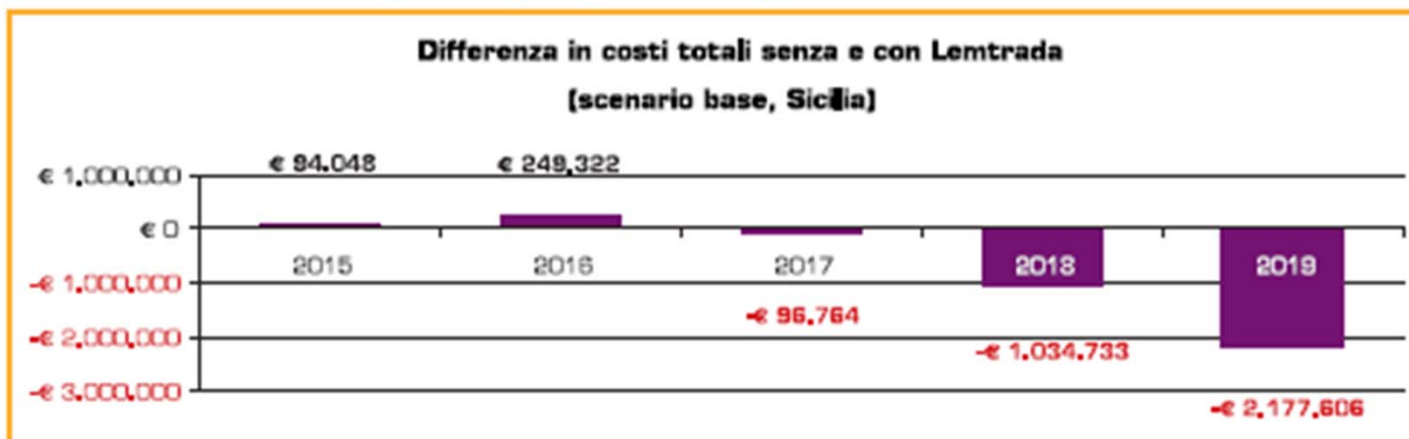
L'introduzione di un farmaco che:

- Rallenta la progressione della patologia,
- Diminuisce il n. delle recidive,
- Presenta posologia e somministrazione comoda per medici e pazienti



- Migliora la qualità di vita del paziente,
- Riduce i costi nel medio-lungo termine

Figura 8: Differenza in costi totali al seguito della introduzione di Lemtrada nel setting assistenziale regionale (prospettiva SSR)



In nero i costi incrementali, in rosso (e con segno negativo) i risparmi.

Come l'introduzione di un trattamento innovativo (Es. Lemtrada) può diminuire i costi delle terapie per la SM per il SSR...



L'introduzione di Lemtrada nella terapia diminuisce i costi dovuti alla presa in carico del paziente con SM nel medio-lungo termine [10]

Tabella 29: Confronto tra costi mensili, anno per anno, nello scenario con e senza Lemtrada

Costo mensile per paziente ad elevata attività di malattia SICILIA	2015	2016	2017	2018	2019
Senza Lemtrada	€ 2.078	€ 2.090	€ 2.101	€ 2.111	€ 2.119
Con Lemtrada	€ 2.088	€ 2.113	€ 2.092	€ 2.029	€ 1.962
Differenza	€ 10	€ 23	-€ 8	-€ 82	-€ 157
				TOTALE	-€ 214

In nero i costi incrementali, in rosso (e con segno negativo) i risparmi.

Tabella 28: Spaccato dei costi totali nelle tre principali categorie di costo, anno per anno, nello scenario con e senza Lemtrada

Spaccato costi totali per singolo anno: SICILIA

a) Costi della Malattia (EDSS + RELAPSE)	2015	2016	2017	2018	2019
Senza Lemtrada	€ 4.563.425	€ 5.137.337	€ 5.757.693	€ 6.425.611	€ 7.153.007
Con Lemtrada	€ 4.558.951	€ 5.117.540	€ 5.718.077	€ 6.365.037	€ 7.070.350
Differenza	-€ 4.474	-€ 19.796	-€ 39.617	-€ 60.574	-€ 82.658
				SUBTOTALE	-€ 207.119
b) Costi dei Trattamenti (FARMACO + SOMMINISTRAZIONE)	2015	2016	2017	2018	2019
Senza Lemtrada	€ 15.358.198	€ 16.721.221	€ 18.220.855	€ 19.854.236	€ 21.657.098
Con Lemtrada	€ 15.457.203	€ 16.992.459	€ 18.167.848	€ 18.886.233	€ 19.570.324
Differenza	€ 99.006	€ 271.238	-€ 53.007	-€ 968.003	-€ 2.086.774
				SUBTOTALE	-€ 2.737.541
c) Costi di Monitoraggio (PREVENZIONE + GESTIONE EA)	2015	2016	2017	2018	2019
Senza Lemtrada	€ 403.265	€ 436.678	€ 474.545	€ 516.519	€ 563.421
Con Lemtrada	€ 402.781	€ 434.559	€ 470.405	€ 510.363	€ 555.247
Differenza	-€ 484	-€ 2.120	-€ 4.140	-€ 6.156	-€ 8.175
				SUBTOTALE	-€ 21.074
d) Costi totali (a+b+c)	2015	2016	2017	2018	2019
Senza Lemtrada	€ 20.324.888	€ 22.295.236	€ 24.453.093	€ 26.796.366	€ 29.373.527
Con Lemtrada	€ 20.418.936	€ 22.544.558	€ 24.356.330	€ 25.761.633	€ 27.195.921
Differenza	€ 94.048	€ 249.322	-€ 96.764	-€ 1.034.733	-€ 2.177.606
				TOTALE	-€ 2.965.733

In nero i costi incrementali, in rosso (e con segno negativo) i risparmi.

...e migliorare la qualità della vita del paziente.



Tabella 19: Risultati della costo-efficacia Lemtrada vs. Rebif 44 secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Regionale			
	Lemtrada (€)	Rebif 44mcg (€)	Differenza (€)
Costi totali per paziente (€)	208.458	225.075	-16.617
Costi Totali malattia	161.432	176.560	-15.128
Costi medici diretti (EDSS)	147.150	161.571	-14.422
Ricadute	14.282	14.989	-707
Costi indiretti	0	0	0
Assistenza informale	0	0	0
Costi Totali trattamento	47.026	48.514	-1.489
Acquisto farmaco	42.381	47.603	-5.222
Somministrazione	1.025	46	979
Monitoraggio	3.090	829	2.262
Eventi avversi	529	37	492
	Lemtrada (QALY)	Rebif 44mcg (QALY)	Differenza (QALY)
QALY totali per paziente	8,3897	6,2932	2,0965
QALY malattia	8,5200	6,2934	2,2266
QALY (EDSS)	8,886	6,6781	2,208
QALY persi per ricadute	-0,366	-0,3847	0,018
QALY persi per EA	-0,1303	-0,0002	-0,130
			Lemtrada vs Rebif44
Rapporto Incrementale €/QALY, prospettiva SSR			DOMINANTE
<i>Costi e QALY si riferiscono all'orizzonte temporale "a vita", approssimato a 50 anni</i>			

Lemtrada offre maggiori benefici ad un prezzo minore:
 Ritarda l'uso del bastone da 6 mesi a 2 anni vs Tysabri e Gilenya,
 Ritarda l'uso del bastone fino a 4,9 anni vs Rebif 44 [10]



Grazie per l'attenzione

FONTI:



1. <http://www.osservatorioinnovazione.net/messori-su-rivista-nicoloso.pdf>
2. <https://books.google.it/books?id=ZJ-DBQAAQBAJ&pg=PA29&lpg=PA29&dq=qualsiasi+unit%C3%A0+%C2%ABnaturale%C2%BB+come+la+riduzione+percentuale+di+colesterolo,+gli+eventi+coronarici+maggiori,+il+numero+di+vite+risparmiate,+gli+anni+di+vita+guadagnati+ecc..&source=bl&ots=FnrC25YYbu&sig=M6qrdPHhuVe3GrJ0MY2rvFN4VXI&hl=it&sa=X&ei=W0JDVeXPK8GsUcHlgZgG&ved=0CCIQ6AEwAA#v=onepage&q=qualsiasi%20unit%C3%A0%20%C2%ABnaturale%C2%BB%20come%20la%20riduzione%20percentuale%20di%20colesterolo%2C%20gli%20eventi%20coronarici%20maggiori%2C%20il%20numero%20di%20vite%20risparmiate%2C%20gli%20anni%20di%20vita%20guadagnati%20ecc..&f=false>
3. http://www.pensiero.it/ebm/pdf/valutazione_economica_7.pdf
4. http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Global_economic_impact_of_MS.pdf
5. <http://www.msard-journal.com/article/S2211-0348%2814%2900106-0/pdf>
6. http://www.aism.it/index.aspx?codpage=2014_09_stampa_ricerca_costi_sclerosi_multipla
7. <http://www.nonprofitonline.it/docs/normative/4388.pdf>
8. <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g14-45o/g14-45o.pdf>
9. http://www.ospedaliriunitipalermo.it/sclerosi_multipla_i_dati_dello_studio_%E2%80%9C Trilogy %E2%80%9D.html
10. Dossier Alemtuzumab Sicilia
11. http://www.aism.it/index.aspx?codpage=terapie_trattamenti
12. http://www.aism.it/index.aspx?codpage=terapie_emergenti_sm
13. http://careonline.it/wp-content/uploads/2012/02/QALY_SAVE.pdf