



Società italiana di
farmacia ospedaliera
e dei servizi
farmaceutici delle
aziende sanitarie

Evento HTA SIFO
regionale itinerante
«HTA: Principi, Logiche
Operative ed Esperienze»

CASE STUDIES

Roma 10 settembre 2014

Marco Oradei



Agenda

- Introduzione alla valutazione economica
 - ✓ Focus sulla misurazione dei costi
 - ✓ Focus sulla misurazione dell'efficacia
- Il caso dell'impianto intravitreale in RVO
- Il caso della tossina botulinica nell'incontinenza urinaria

La valutazione economica

Obiettivo dell'economista sanitario, attraverso l'allocazione ottimale delle risorse è:

- *rendere massimo il livello di salute della popolazione assistita, rispettando il vincolo delle risorse disponibili*

... non è invece

- *risparmiare, a qualsiasi costo*



La valutazione economica

Cos'è la valutazione economica?

"Essenzialmente, l'analisi costi-benefici consiste in un confronto dei costi e dei benefici di una serie di programmi considerati alternativi o in competizione" (Klarman, 1967)

"La valutazione economica è un'analisi comparativa dei costi e delle conseguenze di strategie d'azione alternative" (Drummond et al., 1987)

"L'analisi costo-efficacia è un metodo finalizzato a valutare in senso comparativo l'impatto della destinazione di quote di spesa a diversi interventi sanitari" (Garber et al., 1996)

Qual'è il ruolo della valutazione economica?

- Programmazione sanitaria a livello centrale e locale
es. spostamento di risorse dall'assistenza ospedaliera a quella territoriale; avvio di un programma di screening su scala regionale o nazionale; etc.
- Gestione delle organizzazioni sanitarie
es. acquisto di nuove tecnologie; apertura di un servizio ambulatoriale; etc.
- Clinical policy making (società scientifiche)
es. formulazione di linee guida per la pratica clinica; indicazione di soglie di severità per interventi diagnostici o terapeutici; etc.
- Decisioni cliniche individuali
es. prescrizione di farmaci; scelta di test diagnostici; etc.

Le dimensioni dell'HTA

Le **dimensioni** oggetto di analisi dell'HTA

- Problema di salute e utilizzo attuale della tecnologia
- Caratteristiche tecniche e tecnologiche
- Sicurezza
- Efficacia clinica (effectiveness)
- Costi e valutazione economica
- Aspetti organizzativi
- Aspetti etici
- Aspetti sociali
- Aspetti legali

Farmacoeconomia



Le tecniche di valutazione

La valutazione economica si basa su diverse possibili “tecniche di valutazione”

In particolare:

- L'analisi **costo-efficacia** (cost-effectiveness)
 - ✓ unità di misura della salute – anni di vita guadagnati
- L'analisi **costo-utilità** (cost-utility)
 - ✓ unità di misura della salute – la qualità degli anni di vita guadagnati (QALY)

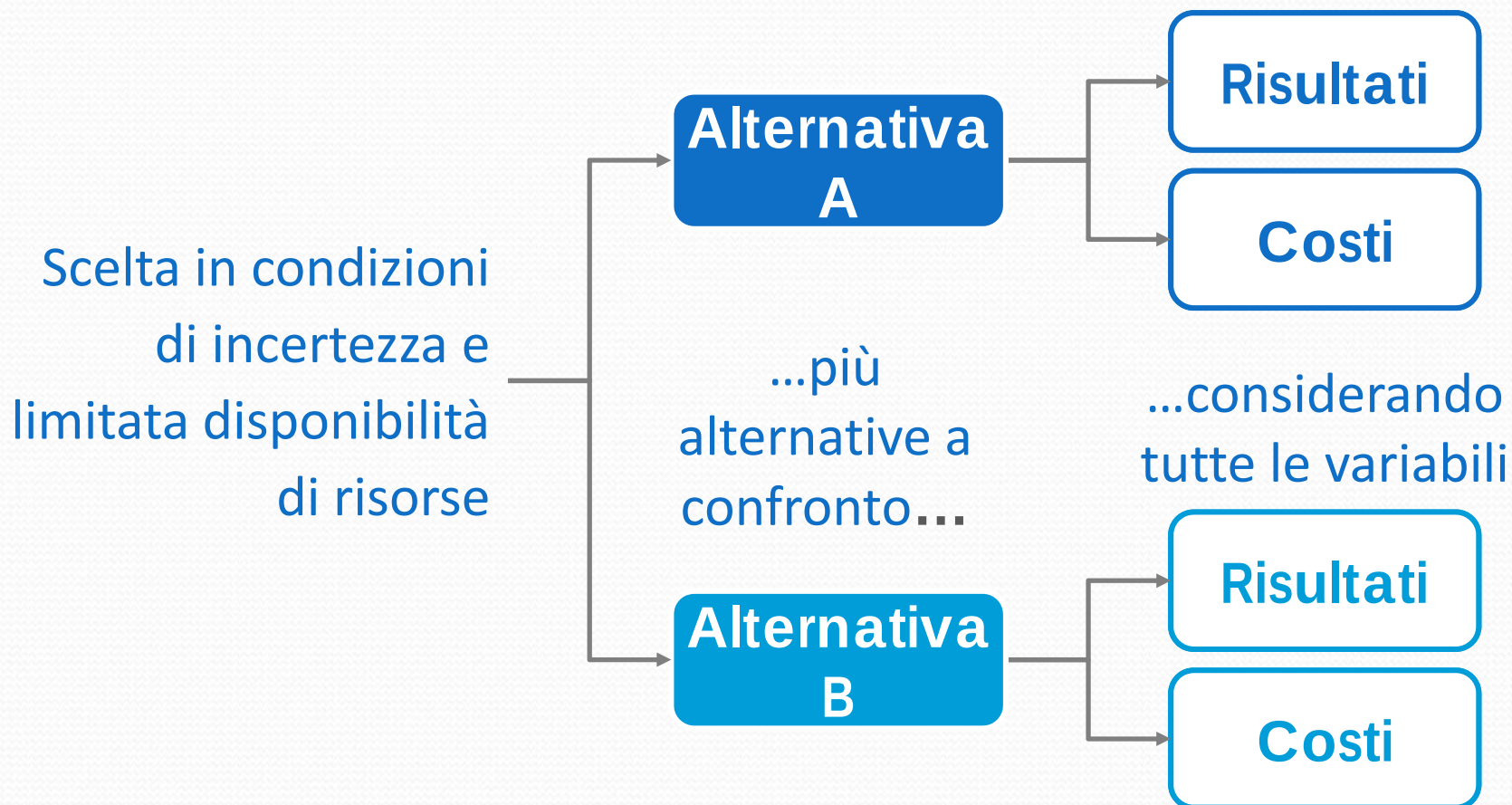
Le tecniche di valutazione 2

Vengono anche utilizzate:

- L'analisi di **minimizzazione dei costi** (cost-minimization)
 - ✓ non misura esplicitamente la salute, perché è ragionevole che le alternative siano di pari efficacia
- L'analisi **costo-beneficio** (cost-benefit)
 - ✓ misura la salute in termini di valore economico della salute guadagnata

L'analisi farmacoeconomica

Confronta due alternative differenti
valutando i risultati e i costi relativi



Le regole decisionali della valutazione economica

Due possibili approcci:

- in una lista di interventi possibili si sceglie prioritariamente quello con il rapporto costo efficacia più basso (dove ottenere una unità di salute addizionale costa meno).
 - ✓ Si procede fino ad esaurimento delle risorse del sistema
- si fissa un valore soglia al di sotto del quale il sistema sanitario deve offrire quell'intervento ai suoi pazienti
 - ✓ il NICE propone di adottare tutti gli interventi che costino meno di 30.000£ per QALY

Tecnologia Sanitaria

- attrezzature sanitarie
- dispositivi medici
- farmaci
- sistemi diagnostici
- procedure mediche e chirurgiche
- percorsi assistenziali
- assetti strutturali ed organizzativi nei quali viene erogata l'assistenza sanitaria

Costo economico

- “In linea di principio, il ricercatore dovrebbe identificare il costo-opportunità dei trattamenti oggetto di confronto, vale a dire il valore delle alternative che non possono essere realizzate” (Luce & Elixhauser, 1990)
- “Per un economista, il concetto di costo si riferisce al sacrificio (di benefici) effettuato quando una data risorsa è utilizzata in un programma o in un trattamento” (Drummond, Stoddart and Torrance, 1987)
- “Il costo di uno specifico intervento si definisce come il valore totale che le risorse impiegate per produrlo avrebbero assunto se queste fossero state destinate al miglior impiego alternativo possibile” (Levin, 1983)

Costo finanziario

- “La spesa che dobbiamo sostenere per acquistare un particolare bene o servizio” (Levin, 1983)
- DIFFERENZE TRA COSTO ECONOMICO E COSTO FINANZIARIO:

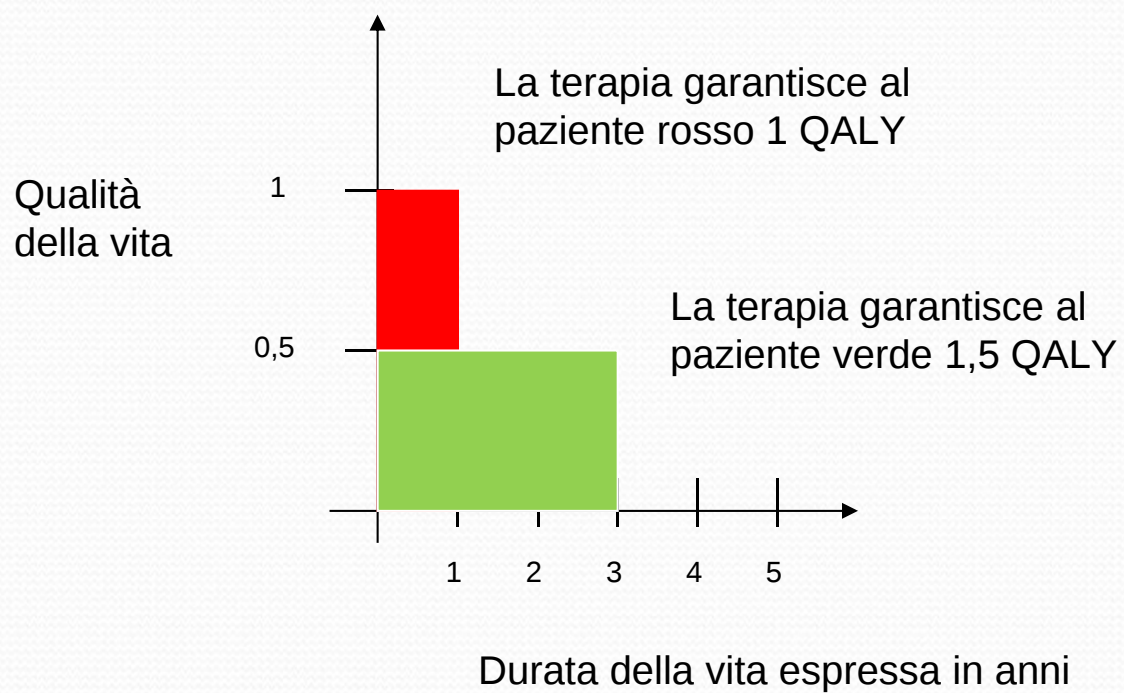
Quali costi misurare?

- **Costi diretti:** risorse consumate o risparmiate da un programma rispetto a un programma alternativo
- **Costi indiretti:** valore del tempo dei pazienti (o delle loro famiglie) consumato o reso disponibile dal programma (recupero di produttività)
- **Costi intangibili:** conseguenze che sono difficili da misurare e valutare, come dolore fisico e sofferenza psicologica.

Il «Punto di vista» nella misurazione dei costi

- Il punto di vista del **sistema sanitario**
 - ✓ Macro: le istituzionale (SSN, Regioni, ...)
 - ✓ Meso: le singole strutture (Aziende Ospedaliere, ASL)
- Il punto di vista della **società**
 - ✓ Il recupero di produttività
- Il punto di vista del **paziente**
 - ✓ Cosa spende il paziente?

II QALY (Quality Adjusted Life Years)



Agenda

- Introduzione alla valutazione economica
 - ✓ Focus sulla misurazione dei costi
 - ✓ Focus sulla misurazione dell'efficacia
- Il caso dell'impianto intravitreale in RVO
- Il caso della tossina botulinica nell'incontinenza urinaria

Problema di salute e utilizzo attuale della tecnologia

patologie retiniche autorizzate da scheda tecnica per gli anti-VEGF vs Ozurdex

	% prev sul totale †	Avastin® bevacizumab	Macugen® pegaptanib	Lucentis® ranibizumab	Eylea® aflibercept	Ozurdex® Impianto desametasone
Degenerazione maculare essudativa correlata all'età	41%	✗ Rimb L.648	✓	✓	✓	✗
Edema maculare diabetico	39%	✗	✗	✓	✓	✓ ‡ Rimb L.648 in 2a linea
Edema Maculare secondario ad Occlusione Venosa Retinica (RVO)	13%	✗	✗	✓	✓ CRVO ✗ BRVO	✓ ‡
Neovascolarizzazione coroideale in miopia patologica	7%	✗	✗	✓	✗	✗
Infiammazione del segmento posteriore causata da uveiti non infettive	<1%	✗	✗	✗	✗	✓

✓ Approvato e rimborsato

✓ Approvato non rimborsato

✗ Non approvato ne rimborsato

✗ Non approvato ma rimborsato

‡ studi vs Lucentis in corso

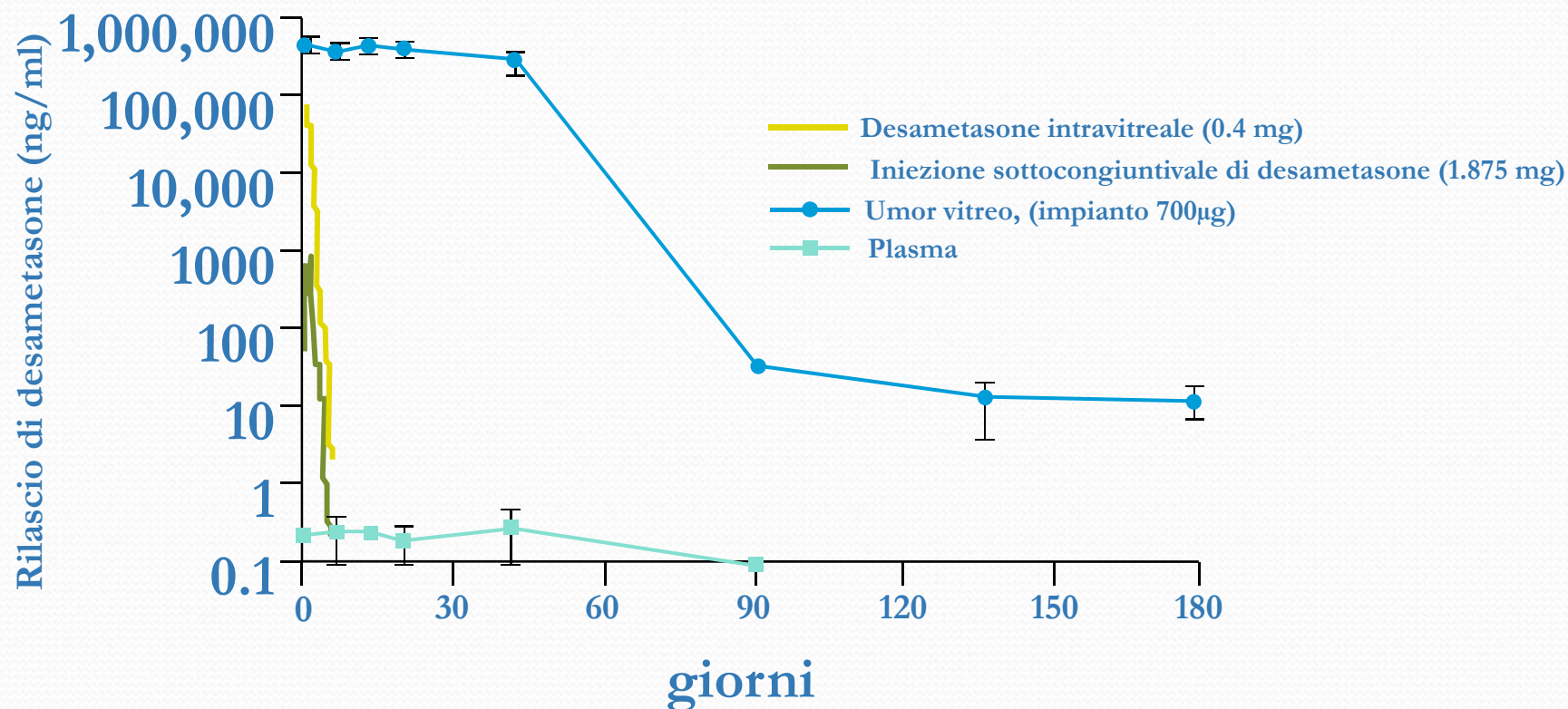
Caratteristiche tecniche e tecnologiche (detametasone)

- Ozurdex Imp Intravit 700mcg+ap
- Principio attivo: Desametasone 700 mcg di desametasone.
- ATC: S01BA01 - Desametasone
- Indicazioni: Trattamento di pazienti adulti con edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o a occlusione venosa retinica centrale (CRVO).
- Posologia: Trattamento ogni 6 mesi

Caratteristiche tecniche e tecnologiche (ranibizumab)

- Lucentis Iniet 1fl 0,23ml 10mg
- Principio attivo: Ranibizumab
- ATC: S01LA04 - Ranibizumab
- Indicazioni: diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale).
- Posologia: somministrazioni mensili fino a raggiungimento di stabilità nell'acuità visiva per 3 controlli successivi (3 mesi)

Concentrazione di Ozurdex® nel vitreo e nel plasma

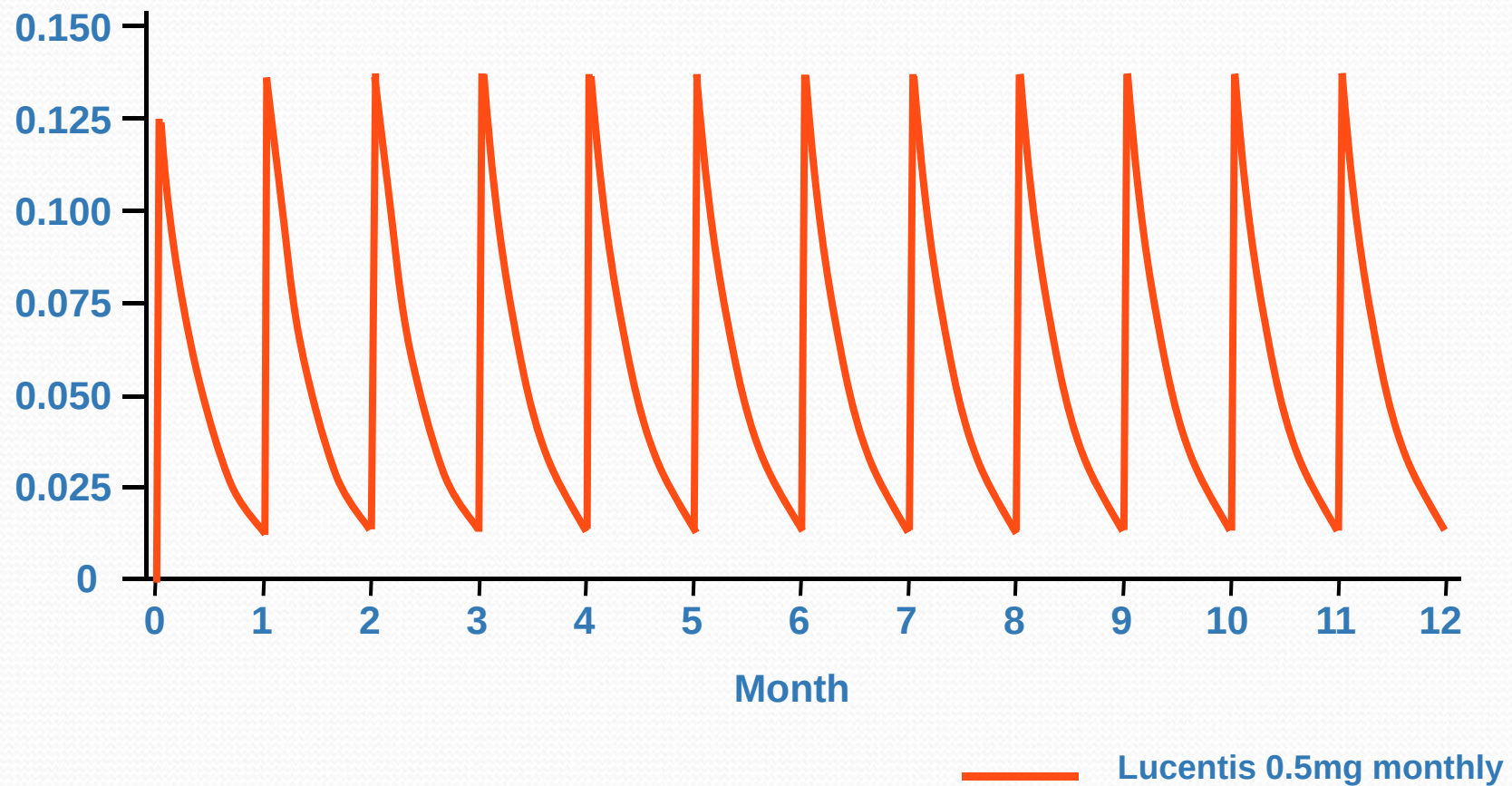


Alti livelli di desametasone nei primi 60 giorni, seguiti da un periodo di rilascio continuo e graduale fino a 6 mesi dall'iniezione.

Chang Lin et al. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 52(1), 80–86 (2011).

Concentrazione di Lucentis® nel vitreo

Predicted vitreous ranibizumab concentration (mg/ml)



adattata da Michael W. Stewart, Retina 32:434–457, 2012

Sicurezza (detametasone)

- Elaborazioni da studio Geneva
- Eventi avversi e significatività statistica degli eventi tra pazienti trattati con detametasone e pazienti sham

	DEX Implant 0.7 mg (n = 421)	DEX Implant 0.35 mg (n = 412)	Sham (n = 423)	P Value vs. Sham 0.35 mg/0.7 mg
Conjunctival hemorrhage	85 (20.2%)	72 (17.5%)	63 (14.9%)	NS/NS
Eye pain	31 (7.4%)	17 (4.1%)	16 (3.8%)	0.023/NS
Conjunctival hyperemia	28 (6.7%)	27 (6.6%)	20 (4.7%)	NS/NS
Maculopathy	19 (4.5%)	22 (5.3%)	23 (5.4%)	NS/NS
Ocular hypertension	17 (4.0%)	16 (3.9%)	3 (0.7%)	0.001/0.002
Cataract*	31 (7.3%)	17 (4.1%)	19 (4.5%)	NS/NS
Vitreous floaters	13 (3.1%)	5 (1.2%)	6 (1.4%)	NS/NS
Vitreous detachment	12 (2.9%)	12 (2.9%)	8 (1.9%)	NS/NS
Retinal hemorrhage	12 (2.9%)	8 (1.9%)	10 (2.4%)	NS/NS
Foreign-body sensation	11 (2.6%)	7 (1.7%)	11 (2.6%)	NS/NS
Vitreous hemorrhage	10 (2.4%)	13 (3.2%)	12 (2.8%)	NS/NS
Retinal exudates	10 (2.4%)	4 (1.0%)	14 (3.3%)	NS/NS
Conjunctival edema	9 (2.1%)	16 (3.9%)	7 (1.7%)	NS/NS
Visual acuity reduced	7 (1.7%)	7 (1.7%)	9 (2.1%)	NS/NS
Retinal neovascularization	3 (0.7%)	4 (1.0%)	11 (2.6%)	NS/0.032
Anterior chamber cells	5 (1.2%)	7 (1.7%)	0 (0.0%)	0.031/0.007

DEX implant = dexamethasone intravitreal implant; NS = not statistically significant ($P \geq 0.05$).

*Includes adverse events listed as cataract, cataract cortical, cataract nuclear, or cataract subcapsular.

Sicurezza (ranibizumab)

- Elaborazioni da studio BRAVO

Reazioni avverse		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso o altro	Comune	Mal di testa, nasofaringiti e artralgia
Patologie dell'occhio	Molto comune	dolore oculare, iperemia oculare, aumento della pressione intraoculare, disturbo visivo, mosche volanti (corpi mobili vitreali), emorragia congiuntivale
	Comune	Anemia, ipersensibilità
	Non comune	endoftalmiti, cecità, distacco retinico, rottura retinica e cataratta traumatica iatrogena

Efficacia clinica (effectiveness) (detametasone)

Percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 15 lettere rispetto al basale BCVA nell'occhio in studio (dati aggregati, popolazione ITT ($p < 0.001$))

Visita	Desametasone intravitreale N=427	Procedura di simulazione N= 426
Giorno 30	21%	7,5%
Giorno 60	29,3%	11,3%
Giorno 90	21,8%	13,1%
Giorno 180	21,5%	17,6%

- Elaborazioni da studio Geneva



Efficacia clinica (effectiveness) (ranibizumab)

- Aumentata acuità visiva considerabile in linea con quella di Ozurdex, a condizione di pieno rispetto della posologia



Costi e valutazione economica

- Quanto costa curare un paziente RVO con detametasone piuttosto che con ranibizumab in Italia?
- Quanto costa curare un paziente RVO con detametasone piuttosto che con ranibizumab nel Lazio?
- Quanto costa curare un paziente RVO con detametasone piuttosto che con ranibizumab al SSR
- Quanto costa curare un paziente RVO con detametasone piuttosto che con ranibizumab alle aziende ospedaliere
- Quanto costa farsi curare con detametasone piuttosto che con ranibizumab

Il costo del trattamento

[†]Costo della tariffa ambulatoriale €290 (Regione Lombardia, ER)



*Frequenza di iniezione dell'anti-VEGF sulla base del dosaggio degli studi clinici CRUISE e BRAVO.
Frequenza di iniezione di Ozurdex® sulla base del dosaggio dello studio clinico GENEVA.

Per singolo
paziente

	Ozurdex® (Posologia negli studi clinici e nella pratica clinica)	ranibizumab (Posologia negli studi clinici)
Costo farmaco [†] / iniezione	€ 865	€ 635
Tariffa ambulatoriale / iniezione	€ 290	€ 290
Numero medio di iniezioni/ anno	1,8	8,7
Costo/ anno (1 paziente)	€ 2.079	€ 8.048



Altri costi

- Il problema della tariffazione adeguata: si tratta di una prestazione tipicamente ambulatoriale, il cui ammontare andrebbe adeguatamente calibrato (rimborso del farmaco + costo di realizzazione della prestazione)
- Il numero più frequente di accessi: costi organizzativi e costi per il paziente



Aspetti organizzativi

- Accesso alle cure
la necessita di ripetere più frequentemente le iniezioni intravitreali ha effetto sulle liste di attesa?
- Logistica del farmaco



Aspetti etici e sociali

- L'accettabilità degli interventi proposti
(interventi simili ma con frequenza diversa sono ugualmente accettabili?)



Aspetti legali

- Eventuali utilizzo off-label di vecchi e nuovi farmaci (bevacizumab)
- Rispetto della posologia
(dati sul campo mostrano consumi di desametasone, come pure di ranibizumab non in linea con quanto proposto da scheda tecnica)



Conclusioni

L'utilizzo di una terapia per RVO basate su iniezioni intravitreali di detametassone consente di:

- ✓ **Curare** i pazienti con la massima efficacia oggi possibile (almeno al pari di altri farmaci disponibili)
- ✓ Rendere **efficiente** il sistema (è la cura con un costo paziente più basso)

Rimangono alcune criticità da risolvere, in particolare in relazione a sistemi di remunerazione non sempre adatti a riflettere i costi reali della cura e a rispecchiare le modalità di erogazione della terapia

Agenda

- Introduzione alla valutazione economica
 - ✓ Focus sulla misurazione dei costi
 - ✓ Focus sulla misurazione dell'efficacia
- Il caso dell'impianto intravitale in RVO
- Il caso della tossina botulinica nell'incontinenza urinaria

Evidenza Scientifica: le fonti

evidence
open access journal published by the GIMBE Foundation

Best Practice



Diagnosi e terapia dell'incontinenza urinaria femminile

Antonino Cartabellotta^{1*}, Antonio Simone Laganà², Riccardo Bartoletti³

¹ Presidente Fondazione GIMBE, ² Medico in Formazione, U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia, Università degli Studi di Messina, ³ Professore Associato di Urologia, Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

NICE National Institute for
Health and Care Excellence

Urinary incontinence

The management of urinary incontinence in
women

Issued: September 2013

NICE clinical guideline 171
guidance.nice.org.uk/cg171

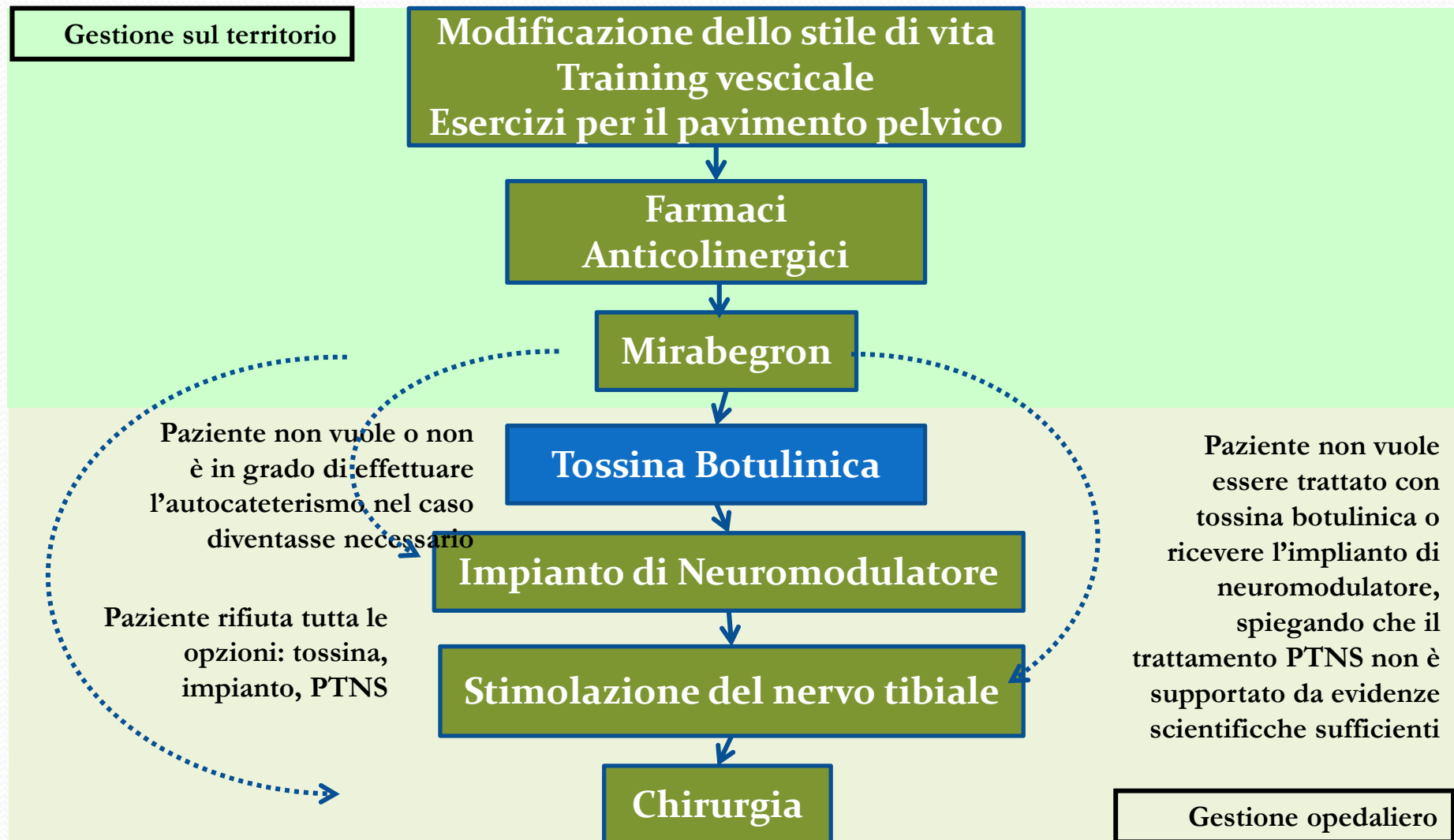
Problema di salute...

Stima della popolazione italiana affetta da Incontinenza Urinaria

Classi per età e sesso	Popolazione Italiana Stima Istat 2006	Frequenza dell'Incontinenza Urinaria	Popolazione affetta da Incontinenza Urinaria
Uomini (età 18-70)	20.367.809	1,8%	367.000
Donne (età 18-70)	20.654.603	12,3%	2.541.000
Totale (età 18-70)	41.022.412	7,1%	2.908.000
Donne/Uomini (età >70)	7.702.740		1.179.000 ¹
Totale (età 18-100 e oltre)	48.725.152		4.087.000

Fonte: Fondazione Italiana Continenza (FIC) – Un percorso integrato verso livelli di qualità essenziale dell'assistenza erogata - 2013

... e utilizzo attuale della tecnologia



... e utilizzo attuale della tecnologia

Botulinum toxin A

- 1.9.1 After an MDT review, offer bladder wall injection with botulinum toxin A^[i] to women with OAB caused by proven detrusor overactivity that has not responded to conservative management (including OAB drug therapy). **[new 2013]**
- 1.9.2 Discuss the risks and benefits of treatment with botulinum toxin A^[i] with women before seeking informed consent, covering:
- the likelihood of being symptom free or having a large reduction in symptoms
 - the risk of clean intermittent catheterisation and the potential for it to be needed for variable lengths of time after the effect of the injections has worn off
 - the absence of evidence on duration of effect between treatments and the long-term efficacy and risks
 - the risk of adverse effects, including an increased risk of urinary tract infection. **[new 2013]**

Caratteristiche tecniche e tecnologiche OnabotulinumtoxinA in urologia

Diagnosi di vescica iperattiva	Indicazione di BOTOX®	Dose consigliata
Iperattività detrusoriale neurogena	• Incontinenza urinaria degli adulti con iperattività detrusoriale neurogena dovuta a - lesione stabile del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori – O sclerosi multipla	200 Unità di BOTOX® • Iniezioni da 1 mL (~6.7 U) in 30 siti nel muscolo detrusore
Vescica iperattiva idiopatica	• Incontinenza urinaria, urgenza e frequenza nei pazienti adulti che – mostrano una risposta inadeguata ai farmaci anticolinergici – sono intolleranti ai farmaci anticolinergici	100 Unità di BOTOX® • Iniezioni da 0.5 mL (5 U) in 20 siti nel muscolo detrusore

*Le autorizzazioni possono variare da paese a paese.

BOTOX® Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Allergan Ltd, 2013.

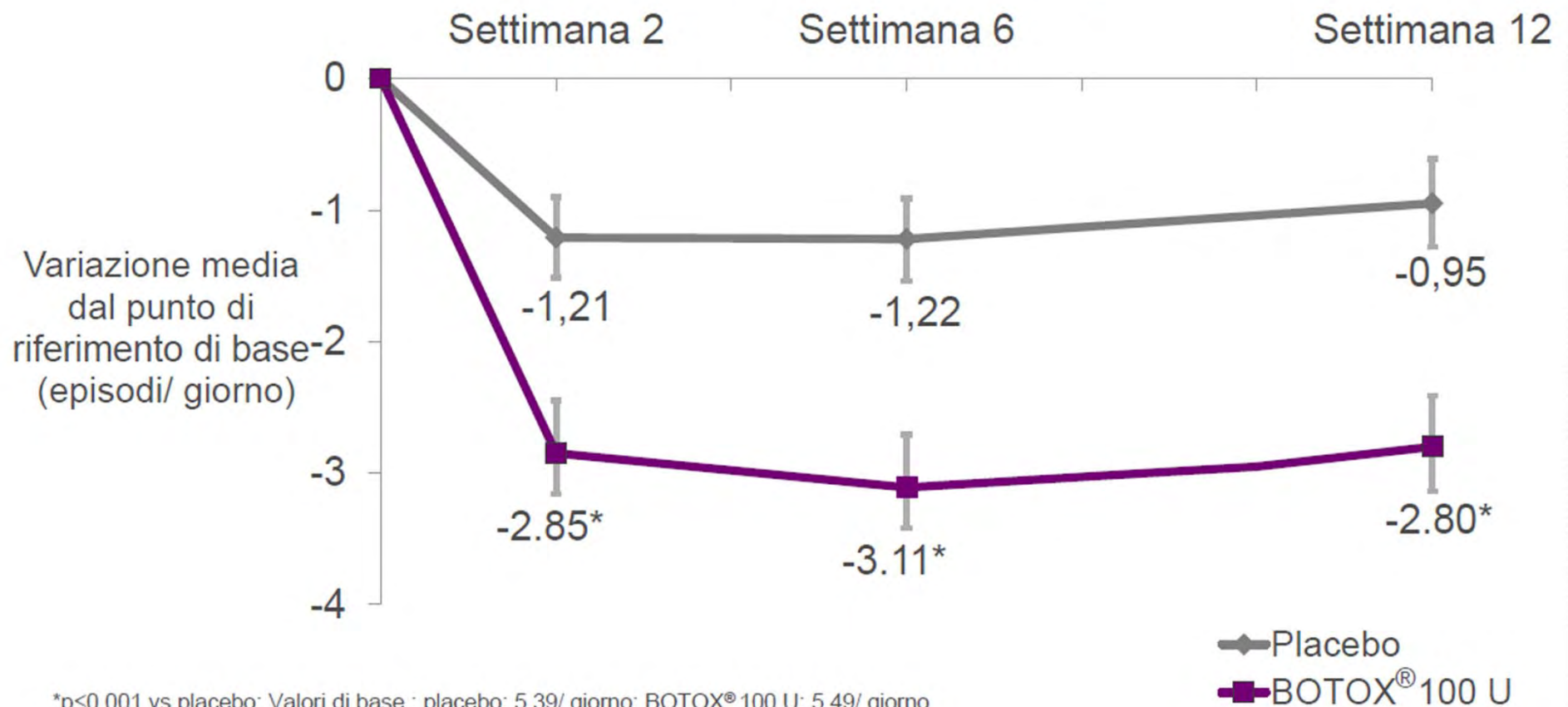


Efficacia

- La tossina botulinica A si configura come un presidio di seconda linea, indicato per tutti i pazienti non responder ai trattamenti farmacologici di prima linea
- Si propone come alternativa all'utilizzo continuo di ausili per l'incontinenza urinaria
- Riesce ad ottenere frequentemente risultati di lungo periodo, anche se non definitivi. L'iniezione può eventualmente essere ripetuta a distanza di tempo (solitamente ogni 6 mesi)

Efficacia: episodi di incontinenza urinaria

Variazione dal punto di riferimento di base negli episodi di incontinenza urinaria
(dati raccolti dagli studi EMBARK)¹

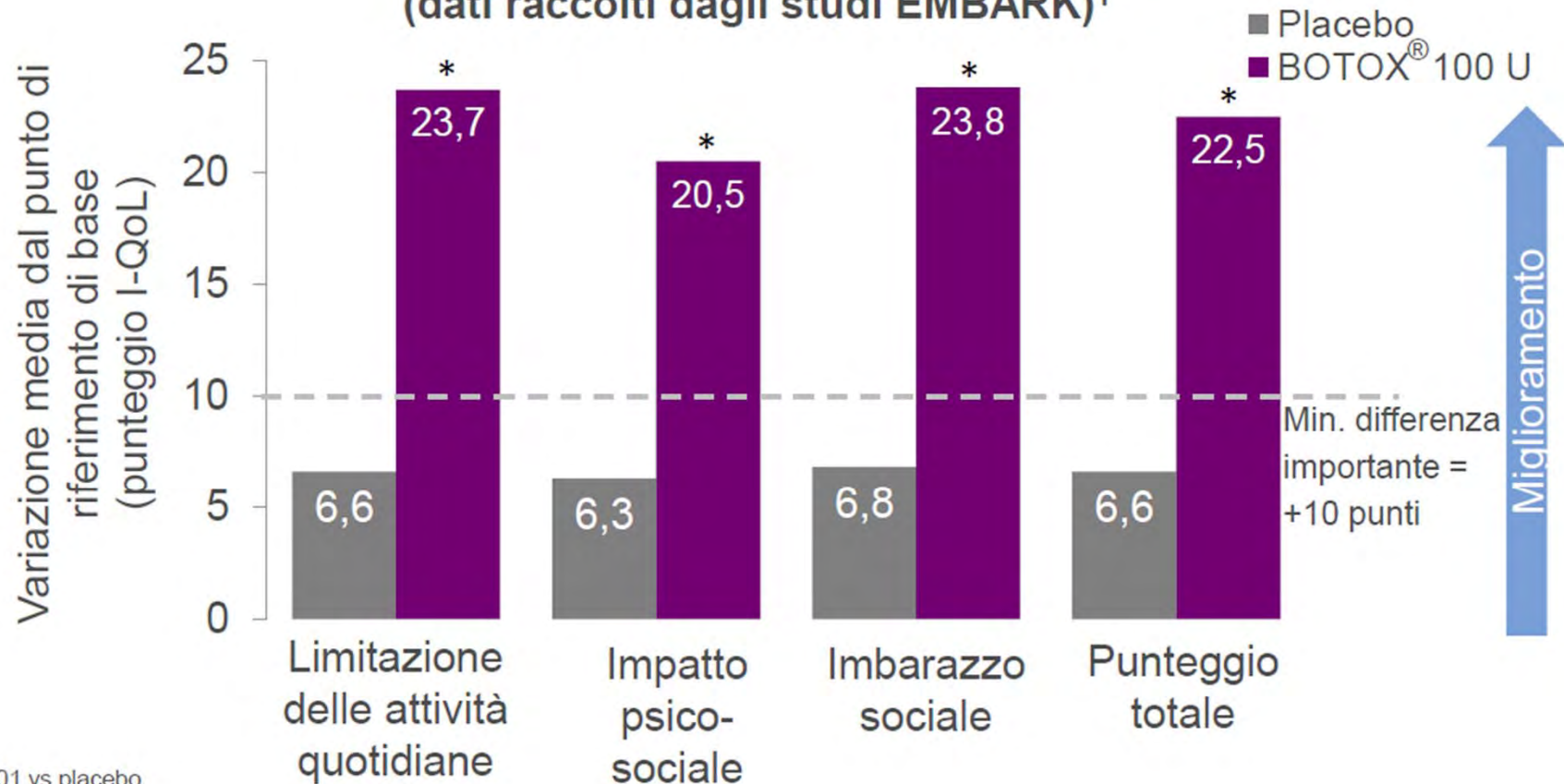


J Urol. 2013 Jun;189(6):2186-93. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group.

Efficacia: Qualità della Vita

Variazione dal punto di riferimento di base in termini di punteggio I-QoL
alla 12a settimana

(dati raccolti dagli studi EMBARK)¹



*p<0,001 vs placebo

J Urol. 2013 Jun;189(6):2186-93. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group.



Sicurezza

- Il prodotto è sicuro, anche se nello studio Embark sono attestati (rispetto al placebo) un aumento delle infezioni del tratto urinario e di altri effetti collaterali
- La tossina botulinica presenta meno rischi di complicanze rispetto alle alternative invasive chirurgiche, che possono eventualmente essere utilizzate solo come terza linea



Costi e valutazione economica

- Quali sono le voci di costo dell'incontinenza urinaria?
 - Costi diretti (costi del trattamento, ausili, costi per le complicanze dell'incontinenza urinaria o dei trattamenti)
 - Costi indiretti (perdite di produttività per il malato e per chi lo assiste)
 - Costi intangibili (disagio e diminuita qualità di vita per il malato e per le famiglie)

Quanto costa la tossina botulinica?

- Costi diretti:
 - Iniezione (2 x anno) costo unitario 116,00 euro
 - Cistoscopia (2 x anno) costo unitario 45,45 euro
 - Costi del personale (max. 1ora per iniezione) ?? Euro



Il costo giornaliero può essere
calcolato in circa 0,89 euro
+ il costo del personale
(trascurabile su base annuale)

Quanto costano le alternative?

- Gli ausili (i pannoloni) rappresentano un costo importante per il SSN (media costo giornaliero circa 0,68 euro)
- Maggiori costi per complicanze?
- Gli ausili comportano costi, non strettamente sanitari, per lo smaltimento
 - Under the EU procurement rules a contract can be awarded based on lowest price or most economically advantageous tender (MEAT). Where the second option is chosen, costs may be calculated on the basis of the **whole life-cycle of the supplies, services or works, and not solely on the purchase price**. This allows costs associated with the use, maintenance and end-of-life of the supplies, services or works to be taken into account – sometimes also referred to as total cost of ownership.
 - The conventional LCC techniques most widely used by companies and/or governments is based on a purely financial valuation. Four main cost categories are assessed: investment, operation, maintenance and end-of-life disposal expenses.



Aspetti organizzativi

- Accesso alle cure
 - o Creazione di Centri di riferimento, possibilmente su più livelli – ambulatoriali, specialistici uroginecologici, specialistici anche neurologici - (da maggio 2013 è attiva la Rete Piemontese dei Centri per la prevenzione, diagnosi e cura dell'incontinenza urinaria)
 - o L'importanza della formazione degli specialisti



Aspetti etici e sociali

- Il disconoscimento della malattia
 - o l'importanza di sensibilizzare i malati ad entrare in contatto con il medico specialista (quale ruolo per il medico di base?)



Aspetti legali

- Rispetto della indicazioni d'uso
L'utilizzo in urologia ad oggi è solo per l' OnabotulinumtoxinA

Conclusioni

- L'utilizzo di onabotulinumtoxinA ha un ruolo riconosciuto nella cura dell'incontinenza urinaria consentendo di:
 - ✓ **Curare** i pazienti non responder alle terapie farmacologiche con la massima efficacia oggi possibile, senza ricorrere a interventi più invasivi
 - ✓ Rendere **efficiente** il sistema (presumibilmente genera risparmi rispetto al semplice trattamento dei sintomi con ausili
- Il ruolo di onabotulinumtoxinA dovrebbe essere riconosciuto dal SSN italiano, anche attraverso l'identificazione di idonee tariffe e setting di erogazione della prestazione (PAC o APA)



Grazie!

m_oradei@libero.it